UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 13

L'ANÉMIE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

Travail du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 25 novembre 1936

PAR

Robert COPIN

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à LORIENT (Morbihan), le 28 juillet 1911

Examinateurs de la Thèse	MM. MAURIAC, professeur	*Président.*
	DUBREUIL, professeur	*Juges.*
	DAMADE, agrégé.....	
	BROUSTET, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

—

1936

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 13

L'ANÉMIE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

Travail du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 25 novembre 1936

PAR

Robert COPIN

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à LORIENT (Morbihan), le 28 juillet 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*

DUBREUIL, professeur ..... } *Juges.*

DAMADE, agrégé..... } *Juges.*

BROUSTET, agrégé..... } *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

—

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	DUBECQ.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	DUFOUR.	id.	DARGET.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DE GRAILLY.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	FONTAN.	Physique médicale	WANGERMEZ
id.	BROUSTET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE
id.	DERVILLÉE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Physique médicale et pharmaceut que	WANGERMEZ
Médecine opératoire	PAPIN.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Accouchements	RIVIÈRE.	Urologie	DARGET.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Botanique	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Pharmacie chimique	VITTE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui son présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES CAMARADES

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DE L'ECOLE ANNEXE DE BREST

A Monsieur le Médecin Général CAZAMIAN

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Médecin en Chef BRUN

Ancien Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales.
Officier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Médecin en Chef FERRET

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Professeur agrégé DAMADE

Chef du Laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

Docteur en Pharmacie,
Chef adjoint du Laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André,
Croix de guerre.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

AVANT-PROPOS

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à M. le Professeur agrégé Damade, qui nous a fait l'honneur de nous confier l'exécution de ce travail et de nous guider constamment de ses conseils éclairés. Cet ouvrage est la suite d'une série de recherches entreprises sous sa direction dans le Laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André.

Nous voulons également remercier le docteur Servantie, qui nous a prodigué de précieux conseils, et la Sœur du laboratoire, qui nous a apporté dans toutes circonstances l'appui de son expérience.

Nous sommes reconnaissant à M. le Professeur Mauriac de l'honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant de présider cette thèse. Qu'il reçoive ici l'expression de notre gratitude et de notre admiration.

L'ANÉMIE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

Travail du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André

INTRODUCTION

Ayant décidé d'entreprendre un travail sur l'anémie expérimentale chez le lapin, nous avons naturellement recherché dans la littérature médicale ce qui avait été fait sur ce sujet ou des sujets voisins. Nous avons été surpris de constater que, pendant ces dernières années, seuls les ouvrages suivants constituaient des travaux complets capables de nous servir de point de comparaison avec le nôtre : nous citerons d'abord la thèse de Théodoridès (thèse de sciences, Paris, 1931) : « Recherches expérimentales sur la régénération du sang à la suite des hémorragies. » Citons ensuite « L'anémie expérimentale par la phénylhydrazine chez le lapin », de N. Fiessinger et Mme Laur, et les travaux de Dervillée sur le même sujet : « L'intoxication aiguë par la phénylhydrazine chez le lapin et le cobaye adulte » (*C. R Soc. de biol. de Bordeaux*, 8 juin 1932, t. CX, p. 963), et « L'intoxication chronique par la phénylhydrazine chez le lapin et le cobaye » (*C. R. Soc. de biol. de Bordeaux*, t. CXI, p. 172). Il faut remonter à des ouvrages anciens pour trouver autre chose : Vierordt (1854), Lesser (1878), Hayem (Leçons

sur les modifications du sang..., 1882), Malassez (1885), Otto (1885), Antokonenko (1893), Pembrey et Gurber (1894), Kœppe (1895), ou assez anciens : Dominici (1900), Willebrand (1900), Dawson (1900), Baumann (1903), Inagaki (1907), et surtout Jolly (Traité d'hématologie, 1923), et la belle thèse d'Aubertin (Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques ou cryptogénétiques, 1905).

Dans ces conditions, il nous a paru encore plus intéressant d'apporter à cette question notre modeste contribution. Nous avons, après étude des différentes techniques, expérimenté chez le lapin, nous verrons plus loin comment. Il nous a paru commode de présenter le résultat de nos expériences sous forme de tableaux et le plus possible de courbes qui sont plus faciles à lire, plus simples à interpréter rapidement. En ce qui concerne les coupes des organes hématopoïétiques, nous avons introduit quelques microphotographies qui viennent clarifier le texte et le justifier parfois aux yeux du lecteur. Nous avons essayé de tirer quelque enseignement de nos résultats, de voir si ceux-ci concordaient avec ceux de nos prédécesseurs ou s'ils en différaient, et pourquoi. Nous nous sommes attaché à noter point par point ces divergences, à les discuter, à dire ce que nous en pensions. Pour être débarrassé autant que possible de toute idée préconçue, nous avons interprété nos résultats avant d'avoir étudié à fond ceux de nos devanciers. Notre esprit a été ainsi libéré de tout système qui serait peut-être venu fausser nos propres idées ou nous imposer malgré nous une contrainte, si petite soit-elle. Il nous a paru qu'avec cette méthode nous ferions œuvre plus personnelle et plus exacte.

En ce qui concerne le plan de cet ouvrage, il nous a semblé logique de parler d'abord des méthodes que nous avons employées pour anémier nos lapins, en glissant rapidement sur les techniques de prélèvement, de numération et de coloration du sang. Dans une deuxième partie, nous traiterons du sang normal du lapin et des modifications apportées à ce sang par les saignées répétées, en présentant

nos expériences et en les discutant. Puis, nous étudierons les organes hématopoïétiques du lapin anémié. Possédant ainsi un faisceau de renseignements sur la question que nous nous sommes proposé d'éclairer, nous essaierons d'en tirer les conclusions qui nous sont venues à l'esprit au sujet de l'anémie expérimentale du lapin.

METHODES ET TECHNIQUES

Pour étudier l'anémie expérimentale du lapin, deux méthodes s'offraient à nous, celle des prélèvements sanguins répétés et celle des toxiques hémolysants : toluènediamine, hydroquinone, phénolphtaléine, pyrocatéchine, acide pyrogallique, pyridine, nitrite de soude, aniline et ses dérivés, surtout le plus employé, la phénylhydrazine. La première agit par soustraction, la seconde par destruction.

Mais les poisons, en plus de leur action destructrice sur les globules rouges, agissent de la même façon sur les organes hématopoïétiques et sur d'autres viscères en lésant plus ou moins profondément leurs cellules (N. Fiessinger observe dans ses expériences une atteinte dégénérative importante du foie). L'anémie et la néoformation sanguine réparatrice y sont mêlées à des phénomènes de destruction, d'intoxication, qui troublent l'hématopoïèse normale; tandis que les saignées, en agissant seulement par irritation de la moelle osseuse, grâce aux modifications dues à la perte d'une certaine quantité de sang, ont une action essentiellement physiologique. D'ailleurs, voyons ce que nous dit Aubertin à ce sujet (thèse Paris, 1905) : « Au point de vue du mécanisme de la réparation sanguine, seules les anémies par soustraction peuvent nous renseigner exactement, car le processus réparateur y est absolument pur, bien qu'à vrai dire il y ait peut-être une très légère exagération des fonctions hémolytiques de la rate vis-à-vis des hématies imparfaites mises en circulation; néanmoins, on peut admettre que la suractivité fonctionnelle des organes hématopoïétiques est exclusivement formatrice. Dans les anémies par

destruction, au contraire, les signes hématologiques et anatomiques de suractivité hématopoïétique existent encore, mais ils sont associés à des signes de suractivité destructrice, et parfois même les résultats peuvent être faussés par l'action directe que peuvent avoir ces produits sur la moelle osseuse. »

Ces considérations nous ont conduit à utiliser les saignées répétées. Cependant, pour deux de nos lapins (66 et 71), nous avons, après une série de prélèvements sanguins importants, pratiqué deux injections de phénylhydrazine à 1,30 p. 100.

Les saignées n'ont pas toujours été faites régulièrement, soit tous les jours, soit tous les deux jours. Nous avons laissé quelques-uns de nos animaux en expérience en repos assez prolongé pour voir comment ils se comporteraient pendant ces périodes de régénération. Ainsi en fut-il pour le lapin 78, en repos du 22 mars au 1er avril, puis du 1er avril au 11 avril; du lapin 76, du 26 mars au 1er avril. De même, nous n'avons conduit que trois lapins à la mort par anémie, afin de sacrifier les autres pour recueillir les organes hématopoïétiques en plein fonctionnement. Sur les trois qui sont morts d'anémie, nous avons naturellement recueilli aussi les organes hématopoïétiques.

I. — *Prélèvements sanguins.*

Toutes nos saignées ont été faites par ponction des veines auriculaires, ainsi que les prélèvements minimes nécessaires à l'établissement de la formule hématologique et au dosage de l'hémoglobine. Théodoridès pratique des ponctions cardiaques qui nous ont paru d'une technique plus compliquée que la nôtre et dangereuse à cause de la fréquence de l'hémopéricarde. Certains s'adressent à la veine jugulaire superficielle, aux carotides ou aux fémorales. Blumenthal et Moravitz (1908) ont même utilisé les sangsues, mais ce procédé nous paraît à rejeter. Skornjakoff, après ponction de

la veine auriculaire avec une fine aiguille, incise légèrement le vaisseau.

En utilisant pour les saignées des aiguilles d'un calibre suffisamment élevé (12/10), et avec de l'habitude, un peu d'habileté et de méthode, nous avons obtenu des résultats satisfaisants, que nous consignons ci-dessous :

Lapin 78 : 610 g. en 34 jours, 14 séances.
Lapin 76 : 530 g. en 33 jours, 15 séances.
Lapin 71 : 315 g. en 15 jours, 13 séances.
Lapin 66 : 220 g. en 8 jours, 7 séances.
Lapin 25 : 795 g. en 25 jours, 19 séances.
Lapin 53 : 495 g. en 22 jours, 16 séances.

Certains prélèvements furent très abondants, ainsi que nous le verrons plus loin dans nos tableaux et courbes, allant souvent jusqu'à 60 et même 70 et 80 grammes au maximum.

Chez le lapin 78, nous retirâmes 280 grammes en 5 jours consécutifs, alors que l'animal était déjà assez anémié; de même chez le lapin 25, nous avons retiré une moyenne de 40 grammes par séance presque journalière pendant 25 jours. Il est vrai d'ajouter que chez le lapin 53 les oreilles devinrent inutilisables, même pour les prélèvements sanguins minimes nécessités par les numérations. Mais comme nous lui avions retiré 500 grammes de sang en 22 jours et que nous avions résolu de sacrifier quelques-uns de nos animaux en cours d'expérience pour recueillir leurs organes hématopoïétiques, cet incident n'a pas été une gêne pour notre travail.

La ponction doit évidemment être faite au moyen d'instruments stériles, les oreilles ayant été au préalable nettoyées soigneusement à l'alcool; nous conseillons de ne pas abuser du xylol pour provoquer une congestion de la région. Son emploi semble léser les oreilles pour les ponctions ultérieures. L'animal doit être enfermé dans un drap tenu par

un aide qui ne laisse dépasser que la tête, empêchant ainsi tout mouvement brusque de l'animal, qui possède parfois des réflexes de défense jugés inopportuns par l'opérateur. Après la ponction, les oreilles sont enduites de pommade boratée.

Malgré les travaux de Schultz, Japha, Rieder, Klieneberger et Carl, qui n'ont pas trouvé de leucocytose digestive chez le lapin, et comme les auteurs ne sont pas d'accord en ce qui concerne la variation des globules rouges provoquée par les repas, nous avons toujours pratiqué les prélèvements le matin, alors que les animaux n'avaient pas mangé depuis plus de douze heures.

II. — *Technique d'examen du sang.*

Globules rouges et blancs. — Nous avons employé pour la numération des globules rouges et blancs les pipettes et le compte-globules Malassez utilisés habituellement au laboratoire. Nous ne nous étendrons pas sur ces manipulations bien connues.

Formule leucocytaire. — Nous avons utilisé pour établir la formule leucocytaire la coloration de May Grunwald-Giemsa, qui nous a donné toute satisfaction. Cette méthode nous a également permis de juger convenablement de la polychromatophilie des hématies et de compter les globules rouges nucléés en rapportant leur nombre à 100 leucocytes. Nous attirons l'attention sur la nécessité de compter plusieurs centaines de globules blancs pour obtenir une statistique possédant plus de valeur et nous recommandons d'éviter les extrémités des frottis, où s'amassent les leucocytes. Nous avons utilisé la classification suivante, inspirée des conceptions actuelles : lymphocytes, monocytes, polynucléaires éosinophiles, basophiles et pseudo-éosinophiles, qui correspondent aux neutrophiles de l'homme; en ce qui

concerne les formes jeunes, nous avons distingué myélocytes, métamyélocytes; nous reviendrons plus loin sur ces questions.

Réticulocytes (*Hématies granulo-réticulo-filamenteuses de Sabrazès*). — De nombreuses méthodes ont été utilisées ces dernières années pour mettre en évidence les réticulocytes. Nous avons adopté l'excellente méthode de Sabrazès, au bleu de méthylène à 1/500 en coloration semi-vitale. Après étalement très mince de sang sur une lame, on laisse sécher à l'air, sans fixer. On dépose ensuite sur une lamelle une petite goutte de bleu de méthylène à 1/500, et on place délicatement cette lamelle sur le frottis à examiner. Au bout de cinq minutes, on peut observer à l'aide de l'objectif à immersion. Les réticulocytes apparaissent comme des cellules de taille un peu supérieure aux globules rouges adultes et colorés légèrement en bleu. Ils possèdent un réticulum très délicat à la manière d'un filet, et aux points de rencontre de ces filaments on voit des granulations de taille variable. Les cellules non réticulées restent non colorées et se voient comme des fantômes si on abaisse le condensateur.

Ce sont ces dernières qui constituent la difficulté pour effectuer le pourcentage des réticulocytes. Il est nécessaire de posséder de bons frottis et de rechercher les plages où l'étalement est très mince, de façon à n'avoir qu'une seule couche d'hématies. Nous avons adapté à l'oculaire de notre microscope un diaphragme limitant le champ à une trentaine ou à une cinquantaine de cellules environ. Nous avons établi la statistique en comptant cinq cents globules rouges et en déplaçant notre lame de façon à examiner des points différents de la préparation. Nous avons ainsi limité l'erreur relative qu'on peut commettre et obtenu des chiffres suffisamment exacts.

Hémoglobine. — Un nombre important de méthodes était à notre disposition pour doser l'hémoglobine. Mais le Pro-

fesseur agrégé Damade et son élève Ferville, dans un travail du laboratoire de Biologie de l'hôpital Saint-André : « Dosage de l'hémoglobine dans les anémies expérimentales et cliniques » (Thèse Bordeaux, 1935), ont abouti aux résultats suivants, qui ont guidé notre choix :

« Les méthodes colorimétriques ne peuvent être utilisées quand on veut des résultats précis du taux d'hémoglobine. Quand un résultat approximatif sera suffisant, nous les choisirons, car elles ont l'avantage d'être simples, rapides. De toutes, nous préférons la méthode d'Autenrieth Hellige, qui utilise un appareil rendant les lectures faciles.

» Dans les anémies marquées (deux millions de globules et au-dessus), tant expérimentales que cliniques, l'emploi de ces méthodes ferait classer comme hyperchromes des anémies que la méthode au fer montre iso ou hypochromes. Lorsque nous voudrons avoir un taux très exact de l'hémoglobine, nos résultats, ainsi que ceux de Fontès et Thivolle, montrent la nécessité de recourir à la méthode de dosage au fer, et en particulier lorsqu'on voudra établir une classification des anémies. En effet :

» 1° l'échelle d'Autenrieth donne toujours un taux d'hémoglobine supérieur à celui que donne la méthode au fer;

» 2° les chiffres du Hellige et de Wong sont divergents et cette divergence est d'autant plus prononcée que l'anémie est plus considérable. »

Parmi les méthodes au fer, nous avons retenu celle de Wong, dit encore le même ouvrage, sa supériorité venant :

1° de sa facilité : pas de destruction de la matière organique;

2° de l'augmentation de l'intensité colorante sur les méthodes habituelles au sulfocyanate;

3° de la stabilité des couleurs.

Pour tous les détails techniques et le manuel opératoire des méthodes d'Autenrieth-Hellige et de Wong, nous renvoyons le lecteur à la thèse de Ferville (p. 29 à 36).

LE SANG NORMAL DU LAPIN

I. — *Examen quantitatif.*

Masse totale du sang. — Voici, d'après quelques auteurs, la masse totale du sang exprimée par rapport au poids de l'animal :

Pour Richet, 1/15;
Pour Salvesen, 1/20;
Pour Jolly, 4 à 5/100.

Nous inclinerons volontiers à tabler sur le chiffre que donne Jolly. Le lapin est très sensible aux hémorragies, et la quantité dangereuse ou mortelle de sang enlevée en une seule fois est environ 2,50/100 du poids du corps.

Nombre de globules rouges. — On ne peut ici donner que des moyennes, le nombre de globules rouges variant avec les sujets. Les mâles ont un nombre d'hématies sensiblement plus élevé que les femelles. Janish (1929) trouve une moyenne de 5.000.000 avec un minimum de 4.500.000 et un maximum de 6.530.000. Niefeld, de Copenhague (1930), trouve une moyenne de 5.800.000, avec un minimum de 4.285.000 et un maximum de 7.620.000. Inagaki, qui a examiné le sang d'un même lapin pendant quatorze jours a constaté que le nombre des globules rouges oscillait entre 5.376.000 et 6.200.000. Théodoridès donne une moyenne de 5.750.000 pour les mâles et 5.400.000 pour les femelles. Avec M. Damade, dans une série de recherches inédites sur le sang normal du lapin, nous avons abouti aux résultats suivants : moyenne de

5.800.000 pour les mâles et 5.100.000 pour les femelles, en concordance avec le chiffre précédent.

Nombre de globules blancs. — Ici, les résultats diffèrent encore beaucoup plus que pour les hématies. Et chez un même lapin on note, suivant les moments, des variations considérables. Ainsi Inagaki, qui a suivi un lapin pendant quatorze jours, a vu le nombre des leucocytes osciller entre 4.900 et 11.000 ! Nicolas et Courmont, chez un même lapin, pendant cinq jours, notent des oscillations allant de 4.800 à 12.400. Théodoridès trouve des variations allant de 6.000 à 12.000, avec une moyenne de 8.000. Nous donnons une moyenne un peu moins élevée de 7.000.

Hémoglobine. — Nous avons adopté la notation en grammes d'hémoglobine pour 100 centimètres cubes de sang. Pour les raisons que nous avons exposées plus haut et que l'on trouvera parfaitement développées dans le travail de Ferville, les taux d'hémoglobine trouvés par les auteurs sont différents. Malassez donne 9 grammes, ce qui nous semble être nettement au-dessous de la réalité. Théodoridès, opérant avec l'appareil de Fleischl-Miescher, obtient une moyenne de 15 grammes chez le mâle et 13 g. 17 chez la femelle. Mais nous avons vu que les méthodes colorimétriques aboutissent à des chiffres trop élevés, et si le dosage par la méthode d'Autenrieth-Hellige nous donne une moyenne de 14 grammes, en concordance avec celle de Théodoridès, par contre le dosage par la méthode de Wong au fer nous donne seulement une moyenne de 12 g. 50 pour les mêmes lapins.

II. — *Examen qualitatif.*

Globules rouges. — Les globules rouges du lapin sont discoïdes et dépourvus de noyau, analogues à ceux de l'homme. Ils sont toutefois un peu plus petits et on note une

certaine anisocytose. Voici en effet les diamètres donnés par quelques auteurs, exprimés en μ (millième de millimètre) :

	Mx	Mn	My
Hayem	7,45	6,68	7,16
Willebrand	8,05	5,90	5,90
Kleneberger et Carl	6,90	»	5,70
Welker et Wolf	»	6,90	»
Jolly	»	6,50	»

Au point de vue de leur coloration, le May Grunwald-Giemsa fait apparaître les hématies comme des disques rouges. Mais on aperçoit, de-ci de-là, quelques globules qui ont pris une teinte intermédiaire entre le bleu et le rouge : ce sont les hématies polychromatophiles qui existent en très petit nombre dans le sang du lapin normal.

Nous avons recherché les réticulocytes chez une série de lapins, et nous en avons fait le pourcentage. La moyenne est de 1 p. 100, avec des limites comprises entre 0,3 p. 100 et 3 p. 100.

Globules blancs :

Lymphocytes. — Ils sont à peu près semblables à ceux de l'homme, de taille variable, de 6 à 15 μ, d'après Nyfeld. Nous n'avons pas adopté la classification en petits, moyens et grands lymphocytes, que nous avons jugée dépourvue d'intérêt. Nous n'insistons pas sur la morphologie bien connue de ces cellules.

Ils existent en nombre assez considérable chez le lapin, où nous avons trouvé un pourcentage moyen voisin de 55 p. 100. La formule leucocytaire de cet animal est à type lymphoïde. Il semble qu'il existe à l'état normal, au point de vue de la formation des globules blancs, une prédominance de l'activité des organes lymphopoïétiques sur celle de la moelle osseuse.

Monocytes. — Ce sont, comme nous le savons, de grandes

cellules à protoplasme clair, assez abondant, faiblement basophile, à contour le plus souvent irrégulier, à noyau réniforme. On admet actuellement l'origine réticulo-endothéliale directe des monocytes, que les travaux de Maximoff, de Merklen et Gounelle ont montré n'être que les histiocytes du sang circulant.

En ce qui concerne leur pourcentage, il varie dans de fortes proportions d'après les auteurs, et nous n'en sommes point étonné, vu la difficulté que présente parfois la différenciation entre les monocytes et les grands lymphocytes. Kleinenberger et Carl prétendent même que le critère de différenciation n'existe pas. Tallquist et Gruber disent trouver des formes de transition entre ces cellules; nous n'avons point vu cela.

Nous avons agi comme Théodoridès, qui, en présence d'une incertitude, place la cellule en litige dans le groupe des lymphocytes. Leur pourcentage moyen est de 5 p. 100.

Cellules de Turk. — On voit parfois ces cellules, généralement de la taille des moyens lymphocytes, avec un protoplasme très basophile, un noyau très coloré et légèrement excentrique.

Granulocytes. — Nous empruntons la plupart des considérations qui vont suivre à Théodoridès, qui a fait une étude complète et intéressante sur cette question.

1° *Pseudo-éosinophiles :* Encore appelés amphophiles pour les uns, « ces cellules sont morphologiquement et fonctionnellement l'homologue des neutrophiles de l'homme, dont elles diffèrent pas l'affinité de leurs granulations ». Leur pourcentage moyen paraît être de 35 p. 100. Laissant de côté la morphologie de ces cellules, qui est commune avec celles des neutrophiles humains, nous ne nous occuperons que des granulations.

Voici les opinions de quelques auteurs : Jolly affirme que, dans les conditions habituelles, ces granules ont une affinité

pour les colorants acides, en particulier l'éosine. Rieux considère que les granulations, tout en étant amphophiles, sont plus oxyphiles que basophiles. Arnauld trouve dans la même cellule des granulations oxyphiles et basophiles. D'après Rieder, il y a dans ces cellules de vraies granulations neutrophiles, mais en nombre restreint. D'autres trouvent des granulations analogues à celles de l'homme (Mezinescu). Ils présentent aussi une affinité spéciale pour l'inuline (Hirschfeld) et la vésuvine (Rieux).

Voici maintenant, d'après Nyfeld, la différence entre les granulations neutrophiles et les amphophiles : « Ces dernières sont colorables par l'éosine seule, ce qui n'est pas le cas pour les neutrophiles, sauf une exception : les granulations neutrophiles du pus blennorragique se laissent colorer par l'éosine seule »; voici la différence avec les éosinophiles vraies : « Les pseudo-éosinophiles ont une affinité pour l'éosine moins forte que les éosinophiles vraies. Elles se distinguent les unes des autres de la manière suivante : on peut colorer ces dernières par l'éosine-glycérine. Dans les mêmes conditions, les pseudo-éosinophiles ne se colorent pas, l'affinité de leurs granulations n'étant pas assez forte pour enlever à la glycérine son éosine. »

Théodoridès dit avoir trouvé dans le sang normal du lapin quelques myélocytes à granulations pseudo-éosinophiles : « Dans nos constatations, dit-il, il ne s'agit pas simplement d'un ou deux myélocytes rares, dont on conteste l'existence, mais d'une série de cellules qui font l'office de chaînon entre les myélocytes et les polymorphes segmentés. » A l'appui de cette façon de voir, il cite Gruber (1908) et Itami (1909), qui affirment avoir vu de rares exemplaires de ces cellules chez des animaux adultes et dans les conditions normales.

Mais la plupart des auteurs sont muets sur cette question, et Skornjakoff et Dormarus avouent n'en avoir jamais trouvé.

Nous-même, cherchant à prendre position sur cette ques-

tion, avons à plusieurs reprises examiné le sang de lapins normaux en parcourant toute l'étendue des lames. Or, si nous avons vu, de-ci de-là, quelques métamyélocytes, jamais nous n'avons pu voir un myélocyte vrai.

2° *Polynucléaires éosinophiles :* Nos constatations nous donnent à penser que quelques auteurs trouvent un pourcentage trop élevé de ces cellules : 1 à 3 p. 100 d'après Nyfeld; 0 à 4 p. 100 d'après Janisch. Les 0,60 p. 100 de Théodoridès nous semblent même un peu forts.

Nous avons vu la différence entre les granulations oxyphiles et les granulations pseudo-éosinophiles dans leur affinité tinctoriale. Sur les préparations au May Grunwald-Giemsa, les premières paraissent plus grosses, ovoïdes et jaunâtres. Les éosinophiles vrais sont plus grands et leur noyau est plutôt lobé que segmenté. Souvent les granulations couvrent en partie le noyau, semblant le découper, le festonner, et comme le noyau ne se colore pas si bien que celui des pseudo-éosinophiles, il paraît être vieux, alors qu'il n'en est rien.

3° *Polynucléaires basophiles :* Nos statistiques correspondent à celles de Théodoridès, « qui donne une moyenne de 3 p. 100. Analogues à celles de l'homme, ces cellules se caractérisent par leur basophilie et leur métachromasie. Elles sont de taille moyenne; leurs granulations sont inégales, irrégulières, assez grosses, et quelquefois si nombreuses qu'elles cachent le noyau ».

MODIFICATIONS APPORTEES AU SANG PAR LES SAIGNEES REPETEES

Les résultats de nos expériences portant sur six animaux sont consignés dans les tableaux suivants. Nous y renvoyons le lecteur afin qu'il suive les considérations que leur lecture nous a inspirées. Les courbes étant d'une interprétation plus rapide et réflétant d'une manière plus immédiate les variations qui y sont enregistrées, nous n'avons pas hésité à les multiplier. Nous nous sommes efforcé de les rendre aussi claires qu'il nous était possible. Elles comprennent trois séries :

1° Les modifications relatives aux globules rouges et à l'hémoglobine;
2° Les modifications relatives aux réticulocytes et aux hématies nucléées;
3° Les variations concernant le nombre des leucocytes, le pourcentage des lymphocytes et des pseudo-éosinophiles.

I. — *Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine.*

1° *a*) Voyons d'abord ce que deviennent les hématies à la suite de la *première* saignée. Nous constatons une chute assez considérable des globules rouges vingt-quatre heures après la première soustraction sanguine. Cet abaissement est constant et généralement il est à peu près proportionnel à la quantité de sang retiré. Ceci n'est pas toujours

exact. Ainsi chez le lapin 78, une saignée de 60 grammes, soit 1,50 p. 100 du poids du corps, provoque, après vingt-quatre heures, une diminution de 1.400.000 hématies, tandis que chez le lapin 71, une saignée de 45 grammes, soit 1,60 p. 100 du poids du corps, provoque une diminution de 2.300.000.

En ce qui concerne la durée de cet abaissement après une saignée unique, nous ne la voyons pas dépasser deux jours; parfois même (lapin 76), dès le deuxième jour la courbe représentant le nombre des hématies remonte.

L'abaissement du nombre des globules s'explique aisément. Après une saignée copieuse, l'adaptation des vaisseaux ne suffit pas à maintenir la pression sanguine à un taux suffisant. L'organisme se défend en rétablissant la masse totale du sang : les liquides tissulaires, cette lymphe qui baigne toutes les cellules, transfusent à travers les vaisseaux et viennent diluer le sang en rétablissant la pression sanguine nécessaire au bon fonctionnement cardiaque et à une circulation normale. Comme le fait remarquer Théodoridès, ce phénomène est salutaire à ce point qu'une deuxième hémorragie d'une quantité égale à la première fait perdre moins de globules à l'animal, puisque le sang est plus dilué.

D'après certains auteurs, cette diminution serait également due à une destruction exagérée des hématies, les jeunes surtout. Mais il n'est pas prouvé que les jeunes hématies soient moins résistantes que les autres; pour Hamburger même, elles seraient plus résistantes. De plus, on devrait trouver de l'hémoglobine provenant de l'hémolyse des hématies désorganisées. Or, Inagaki n'en a trouvé ni dans le plasma ni dans l'urine des animaux en expérience.

Théodoridès admet qu' « une simple rétention de globules rouges, après la saignée, dans certains organes (rate, etc.) pourrait intervenir en partie du moins dans la production de ce phénomène ».

b) En ce qui concerne le taux de l'hémoglobine après la

Lapin 78

Dates	Saignées en grs	Globules Rouges par mm³	Hellige	Wong	Réticulocytes % GR	Normoblastes % GB	Leucocytes par m.m³	Pseudo Eosino %	Lymphocytes %	Myélocytes	Eosinophiles	Basophiles	Monocytes
11 Mars	60	4.500.000	12,20	11,11	1		1.000	20	74			1	5
12		3.100.000	8,80	8	5		3.600	61	32			2	5
13	15	2.680.000	8	7,73	10		6.000	40	52			3	5
14	5	3.550.000	8,80	7,97	5		15.600	80	15				5
15	30	3.200.000	8,50	7,73	10		7.600	40	52			2	6
16	15	3.100.000	8,50	7,61	12	5	8.000	47	44			1	8
18	35	2.640.000	9,40	7,70	30	3	2.400	52	41	1		2	1
19		2.900.000	8,10	7,93	44		5.200	64	30	1		1	4
20		2.800.000	7,70	5,67	30	28	7.600	36	57			2	5
21		3.340.000	9,80	5,90	40		9.200	49	44			2	5
22	50							55	41				4
23		3.120.000	10,10	7,69	20		7.200	40	53			2	5
24		3.200.000	9,80	7,50	20		7.600	66	31				3
25		3.280.000	9,60	7,53	15		7.600	58	34			2	6
26		2.840.000	10,10	7,93	15		5.200	42	50			3	5
27		3.120.000	11,14	8,77	8		4.400	45	49			1	5
28		4.040.000	11,14	8,82	6		6.200	64	30				6
29		4.700.000	11,20	7,61	2		3.600	53	37			3	7
30		3.920.000	10,90	7,50	2		8.400	62	31			2	5
31		4.100.000	11,30	7,65	2		9.600						
1 Avril	70	4.320.000	11,80	7,97	2		9.200	48	44			2	6
2		2.500.000	9,40	6,90	1		8.000	44	47		1	3	5
3		2.980.000	9,20	6,48	6	7	6.000	44	46	1		3	6
4		3.240.000	9,40	6,33	12	1	10.000	62	34			1	3
5		3.250.000	9,35	6,40	12								
6		3.280.000	9,40	6,40	12		10.000	58	31	2		4	5
8		3.850.000	9,80	6,48	15		5.600	45	50		1	2	2
9		3.880.000	10,90	7,10	9		6.000	46	44		1	3	6
10		4.300.000	10,70	7,10	8	4	6.800	40	49			3	8
11	60	4.080.000	11,60	7,61	4		8.000	50	43			2	5
12		2.600.000	9,60	7,87	9		10.000	50	42		1	3	4
13		2.760.000	9,60	6	10		6.400	47	45			3	5
15	80	3.880.000	10,50	8,43	12		5.600	55	40			2	3
16	50	2.900.000	8,10	6,77	15		6.000	52	43			2	3
17	65	2.540.000	7,50	5,20	23		7.600	46	47		2		5
18	60	1.780.000	7,20	4,58	52		7.200	70	23			2	5
19	30	1.520.000	6,40	4,40	40		12.400						
20		1.580.000	6,80	4	40		10.000	64	31			2	5

— Lapin 76 —

Dates	Saignées en grs	Globules Rouges par mm³	Hémoglobine Hellige	Hémoglobine Wong	Réticulocytes % GR	Normoblastes % GB	Leucocytes	Pseudo-Eosino %	Lymphocytes %	Myélocytes	Méta-myélocytes	Eosinophiles.	Basophiles	Monocytes.
18 Mars.	40	5.080.000	13,10	12,03	3		7.000	38	56				2	4
19		.000.000	10,90	7,38			10.200	70	23				2	5
20		3.540.000	9,40	6,94	20		8.000	45	47					8
21		3.540.000	11,11	7,90	10		5.600	40	50				2	8
22	15	3.800.000	11,20	8,47	15									
	5	3.340.000	10,90	8	10		7.600	63	32					5
24		3.200.000	10	7,50	8	18	10.800	33	56	3				8
25	5	3.700.000	10,50	8,15	8	18	13.000	46	36	6		1	2	9
26	40	3.400.000	10,50	8,33	8	5	9.200	38	42	2	8			8
27		2.160.000	8,50	8,33	7	3	2.800	59	32	2				5
28		2.560.000	8,80	6,48	16	10	16.400	60	31	2	3			4
29		2.700.000	9	6,53		5	12.400	55	25	8	7			5
30		2.960.000	9	6,49			14.400	55	34	3				8
1 Avril	40	3.400.000	10	7	20	4	6.000	46	33	6			4	10
2		2.600.000	9,20	6,48	20	6	10.800	37	51	1	1		4	6
3	30	2.780.000	9,60	6,53	22		16.000							
4	23	2.900.000	9,40	6,63	25	1	9.600	42	42	2	4		4	5
6		3.680.000		7	20	3	13.800	56	33	2	3		2	4
8	60	4.100.000	11,40	7,50	12		10.600	50	38	2	3		2	6
9		2.780.000	10,50	6,78	15	2	9.600	43	43		1		5	8
10		2.620.000	9,80	6,63	18	3	12.800	55	30		1	3	3	8
11	55	3.200.000	10,50	6,78	15	2	9.600	29	52	1	2	4	4	8
		3.200.000	9,60	6	28	4	9.600	37	43	1		1	3	5
13		2.140.000	8,80	5,50	30	10	14.400	50	42				4	4
15	45	2.960.000	11,10	7	25	5	4.000	42	52	2		1		3
16	50	2.780.000	8,50	7,46	20	2	16.000	40	51	1	2			6
17	32	1.940.000	7,50	5,73	21	2	11.200	43	52	1				2
18	45	1.960.000	7,60	5,63	34		8..200	43	55	1				1
19	45	1.560.000	7,40	5,11	30		6.000	50	45	1				4
20		1.800.000	7	4,55	50		14.400	46	49					5

— Lapin 71 —

Dates	Saignées en gr	Globules rouges par mm³	Hémoglobine Hellige	Hémoglobine Wong	Réticulocytes %GR	Normoblastes %GB	Leucocytes par mm³	Pseudo-Éosino %	Lymphocytes %	Myélocytes	Métamyélocytes	Éosinophiles	Basophiles	Monocytes
23 AVRIL		5.720.000	I6,I0	I2,67	I		3.200	25	70				I	4
24	45	5.500.000	I6	I2,70	I									
25	25	3.260.000	I0,90	8,66	7		7.200	23	7I				2	4
26	30	2.740.000	9,20	6,70	I3	5	23.000	3I	59					9
27	I5	I.980.000	7	5,32	7	7	8.000	33	60				I	6
29	I5	2.320.000	8	6,20	50	9	4.400	47	45		I		2	5
30	I5	2.530.000	8,30	6,55	27	27	6.400	45	46		2		2	4
IMAI	25	I.920.000	8	6,20	25	I2	5.200	36	52	I	I		4	6
2		2.080.000	8,30	6,33	40	6	4.400	52	42				2	4
3	25	2.000.000	8,30	6,53	42	3	4.400	46	49					5
4	5	2.080.000	7,70	5,74	35	5	5.200	40	52				2	6
6	20	2.860.000	9,30	8,07	32	6	5.300	49	48				I	2
7	37	2.720.000	9,50	7,28	47	I8	I0.400	40	50				3	7
8	40	2.020.000	7,70	4,I4	30	I3	8.000	35	56				2	7
9	20	I.560.000	7,20	4,95	40	5	6.800	34	6I				3	2
I0		I.720.000	6	5,20	62	7	I6.800	44	47				3	6
II	P.Hy	I.720.000	6	4,70	36	2	6.000	55	33	I	I	I	3	6
I3		I.200.000	5,70	3,27	32	I	5.200	49	4I		2		I	7
I4		I.I40.000	5,70	3,85	35	5	4.000	55	33	3	3		I	7
I5	P.Hy	I.730.000	7	5,04	64	2I	20.800	43	40		I	3	6	7
I6		I.300.000	6,80	4,50	28	28	6.000	37	53		2		2	6
I7		I.200.000	8,I0	4	50	I0	4.000	42	47		I		4	6
I8		I.280.000	8,50	5	57		3.600	53	38				6	3
20		I.600.000	8,80	6,22	58	I0	2.800	40	50				I	9

— 66 —

3MAI	25	5.I60.000	I4,60	I4,2I	I		8.200	I9	72			I		8
4		4.800.000	I3,50	I2,43	5		2.800	I8	74				4	4
5		4.000.000	I0.50	9,	7		I0.200							
6	45	4.I20.000	9	5,60	I2		I9.200	36	49	I	4	I	I	9
7	35	2.280.000	7,I0	4,39	32		9.200	47	5I		I			I
8	20	I.420.000	6,80	3,49	50		5.200	34	56				4	6
9	50	2.040.000	7	3,80	35	3	I7.200	46	48					6
I0	30	I.260.000	5,50	4,I4	60	3	I6.800	38	59		I		I	2
II	I5	I.I40.000	5,50	3,39	63	6	8.800	4I	53		I		2	3
I2	P.Hy													
I3		I.420.000	6,60	3,84	58	I	7.600	46	49				I	4
I4		I.860.000	7,54	4	6I	2	7.600	46	4I	I	I		5	6
I5	P.Hy	I.820.000	8,80	5,50	40	I	I2.800	30	59	2	I		3	5
I6		2.540.000	9,20	6,60	66	3	6.000	50	37	2	4		4	3
I7		2.960.000	9,60	7	50	4	4.800	34	54	2	I		3	6
I8		2.620.000	I0,I0	7,50	58		8.000	47	39	I	I		3	9
20		2.320.000	I0,I0	7,I0	52		4.800	36	5I				4	9

— Lapin 25 —

Dates	Saignées en grs	Globules Rouges par mm³	Hellige	Réticulocytes‰	Normoblastes‰	Leucocytes par mm³	Pseudo Eosino‰	Lymphocytes‰	Myélocytes	Eosinophiles	Basophiles	Monocytes
21Avril	45	5.060.000	13,80	I		5.600	41	55			I	3
22		4.080.000	10,50	6		11.200	63	26	I		2	8
23	45											
24	5	3.750.000	9,20	12	I	16.000	46	48	I	I	4	
25	60	3.260.000	7,40	15	4	8.400	50	42		I	5	2
27		1.960.000	8,20	20	25	14.800	38	54	I	I	4	3
28		2.780.000	9,80	25	6	17.600	69	27			2	I
29	20	2.700.000	10,3	24	9	16.400	68	25			6	I
30		3.480.000	10,10	24		12.000	55	38		I	2	4
IMai	60	3.540.000	11,10	12		8.000	63	31			4	2
2	68	2.500.000	9,20	10	3	10.800	60	37			2	I
4	50	2.300.000	8,80	45		8.000	72	25			3	
5	30	2.300.000	8,80	55		6.400	53	37	I		9	
6	30	2.300.000	8,80	55	12	11.200	57	38			3	2
7	35	2.700.000	9,40	55	18	9.600	58	33	I		5	3
8	50	2.300.000	8,80	40	22	9.000	52	42			3	3
9	50	2.060.000	8,50	40	13	8.000	50	44	I		3	2
11	60	2.000.000	8,30	40	23	5.800	33	60			2	5
12	50	2.300.000	8,10	50	9	10.000	43	50			3	4
13	50	2.000.000	8,80	54		10.000	48	12	2		2	6
14	30	1.860.000	8,30	5		13.200	49	40	I		4	6
15	35	1.840.000	8,10	46		14.000	54	35	3		3	5
				S	S							
21Avril	60	5.540.000	14,20	I		4.400	35	60			2	3
22		4.520.000	12,20	12		6.000	70	26			2	2
23	27	4.300.000	10,70	12		7.200	62	28			2	8
24		3.800.000	10,60	25	38	10.600	38	55	I		4	2
25	40	3.900.000	11,10	5	40	8.000	35	59		I	2	3
27	15	3.700.000	10,70	28	30	8.400	36	59			3	2
28		4.220.000	12	35	14	11.600	48	45		I	1	5
29	15	3.680.000	12	25	12	10.400	52	43			3	2
30		4.200.000	12,20	10	6	15.600	64	30	2		2	2
IMai	52	4.400.000	12,70	8	2	7.600	63	31			4	2
2	37	2.700.000	9,40	10	14	10.000	42	56				2
4	45	3.000.000	10,70	18		8.400	61	31	I		2	5
5	32	2.300.000	9	45	2	8.400	40	54		I	3	2
6	17	2.280.000	9	55	15	8.800	50	42	I	I	3	3
7	30	2.480.000	9,80	50	45	16.000	45	52			3	
8	32	2.400.000	10,10	55	26	5.000	32	63			3	2
9	7	2.150.000	9,60	55	45	13.000	38	57	1			2
11	25	3.600.000	11,10	45	5	9.000	44	51		I	2	2
12		2.700.000	9,40	45	3	4.800	43	48	I		3	5

première saignée, nous faisons les constatations suivantes :

L'hémoglobine subit toujours après la première saignée une chute très prononcée. On note que la courbe de l'hémoglobine est très légèrement plus verticale que celle des globules rouges (tendance à l'hypochromie), ou légèrement plus horizontale (tendance à l'hyperchromie). Mais, d'une manière générale, on peut dire que la courbe de l'hémoglobine est sensiblement parallèle à celle des globules rouges, c'est-à-dire que l'anémie est isochrome.

Le courbe de l'hémoglobine se relève en général en même temps que le nombre des hématies, mais moins verticalement, c'est-à-dire que le taux d'hématies revient plus rapidement à la normale que celui de l'hémoglobine. Chez le lapin 76, l'hémoglobine continuait de descendre pendant quarante-huit heures, alors qu'au bout de vingt-quatre le nombre des globules rouges remontait déjà. Nous reviendrons plus loin sur l'explication donnée à ces phénomènes.

2° *a*) A la suite de saignées *répétées*, il est aisé de faire tomber les globules à un taux assez bas, autour de 2 millions (Lapins 76 et 25), mais il est malaisé de le maintenir à ce niveau. Dès que l'on cesse les saignées importantes et rapprochées, le nombre des hématies a tendance à remonter rapidement (Lapins 76, 78, 66). Même chez les lapins 71 et 25 surtout, des saignées copieuses et assez fréquentes n'empêchent pas le nombre des hématies de remonter pendant un certain temps, pour retomber ensuite. Remarquons la résistance du lapin 53, qui, malgré des prélèvements faits tous les deux jours et successivement de 60, 25, 40, 15 et 15 centimètres cubes, conserve un taux d'hématies voisin de 4.000.000. En somme, à aucun moment les organes hématopoïétiques ne semblent fatigués de produire de nouvelles hématies puisque, dès qu'on laisse l'animal en repos, il régénère ses globules rouges comme après une saignée unique et avec la même rapidité. La lecture de nos courbes ne laisse aucun doute à ce sujet.

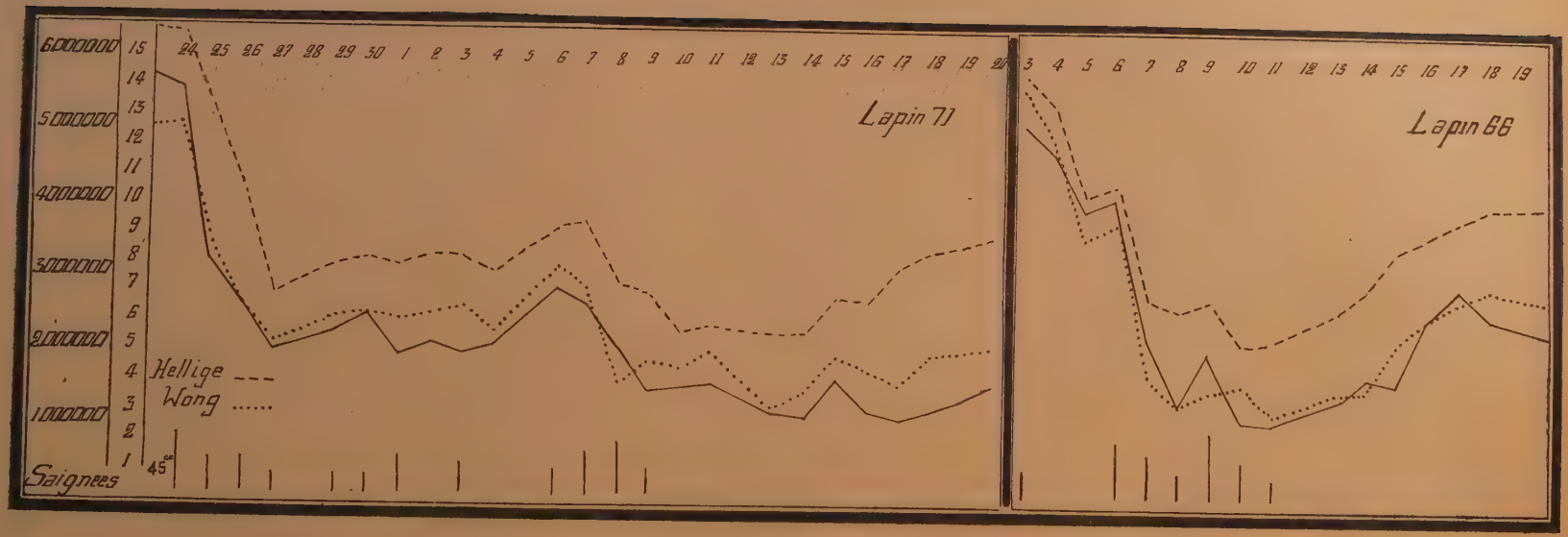
Le taux de globules le plus bas que nous ayons obtenu est

de 1.100.000 (Lapin 71) et 1.140.000 (Lapin 66). D'ailleurs ces lapins n'en sont pas morts et ce taux s'est relevé ensuite. Tandis que chez les trois lapins qui sont morts à la suite des soustractions sanguines, le taux des globules rouges était la veille de leur mort à 1.580.000 pour le 78, 1.800.000 pour le 76, et 1.840.000 pour le 25. Les chiffres les plus bas enregistrés chez les animaux sont les suivants : 1.520.000 pour le lapin 78, 1.560.000 pour le 76, et 1.840.000 pour le 25. Les lapins ne semblent donc pas mourir par une insuffisance du nombre de leur globules rouges, bien qu'évidemment il faille tenir compte du facteur de résistance qui est différent suivant les sujets. Il nous semble bien qu'il intervienne dans le processus les facteurs suivants :

— l'abaissement *prolongé* du nombre des hématies;
— l'abaissement du taux de l'hémoglobine;
— le retentissement causé par l'anémie sur les différents organes.

De toute façon, jamais nous n'avons pu obtenir, comme dans l'anémie chronique humaine, un abaissement prolongé du nombre des hématies au-dessous de 1.000.000. Nos animaux sont morts avant d'avoir atteint ce chiffre.

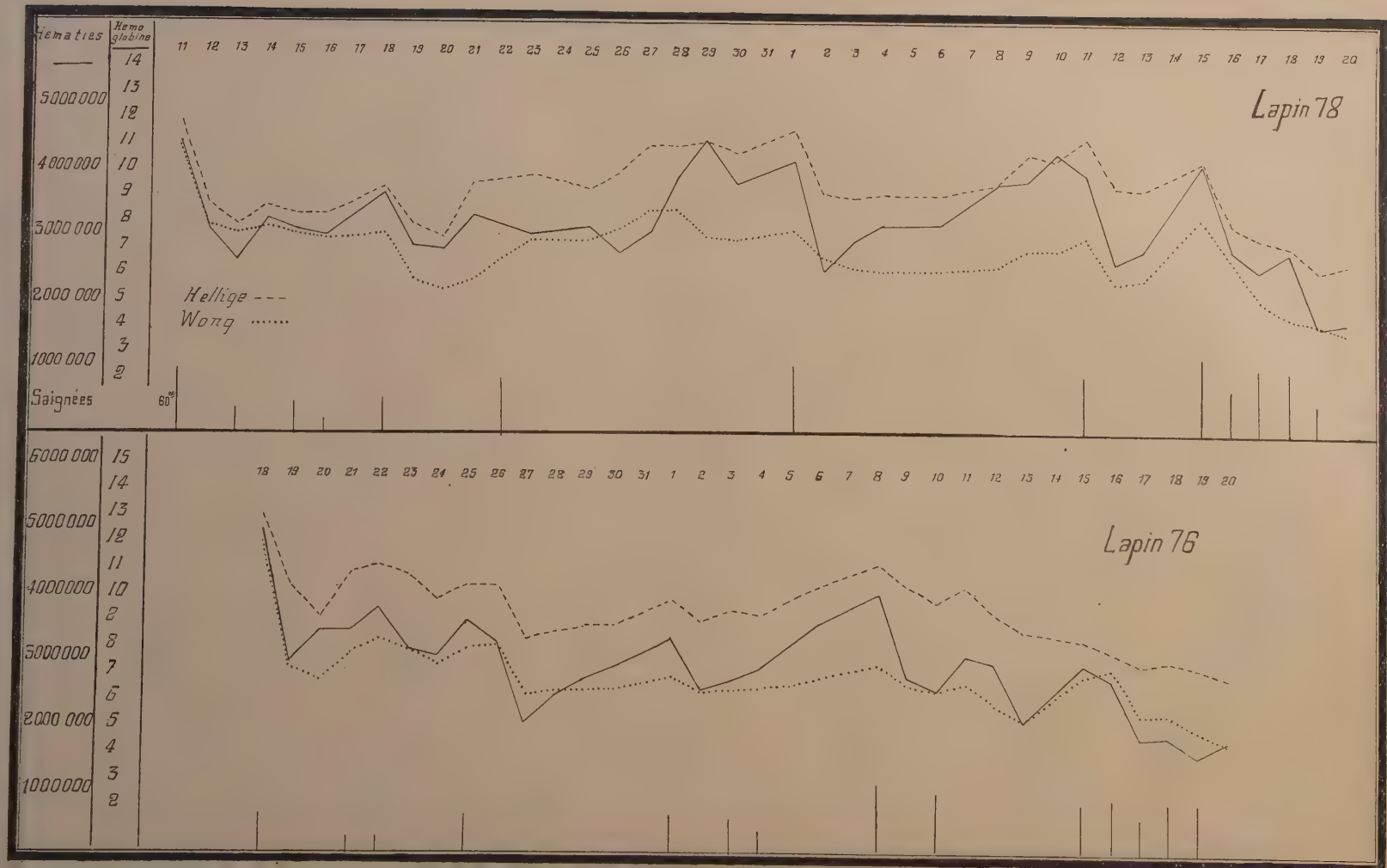
b) Voyons comment se comporte l'hémoglobine dans nos expériences. Tout d'abord nous vérifions ce que nous avions dit au début de ce travail, à savoir que la méthode d'Autenrieth-Hellige donne des chiffres trop élevés pour le taux de l'hémoglobine, et ceci d'autant plus que l'anémie est plus prononcée. Remarquons combien les courbes données par le Wong restent au-dessous de celles qui nous sont fournies par le Hellige; ces deux courbes divergent à mesure que l'anémie progresse et que nous approchons de la fin. Si nous jugions de l'anémie pour la classer d'après les courbes 25 et 53, où nous avons seulement utilisé pour les dosages l'appareil de Hellige, nous en conclurions à simple vue que l'anémie est hyperchrome et d'autant plus hyperchrome qu'elle est plus prononcée. Or il n'en est rien, et les


6000000
5000000
4000000
3000000
2000000
1000000
Saignees
15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1
24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
45cc
Hellige ---
Wong .....
Lapin 71
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
Lapin 66

quatre autres courbes nous montrent que les saignées fréquemment répétées aboutissent à la production d'une anémie sensiblement isochrome. On conçoit l'importance que peuvent avoir ces considérations si l'on veut bien se souvenir qu'à l'heure actuelle la tendance est de classer les anémies en hyperchromes et hypochromes, et ceci en vue du traitement. Il n'est point besoin de rappeler que les premières relèvent du traitement de Whipple, alors que les secondes réclament une médication ferrugineuse.

Théodoridès, à la suite de saignées répétées, aboutit à la production d'une anémie progressivement hypochrome. Nous n'avons pas obtenu ce résultat, et l'on peut voir sur nos graphiques la courbe des hématies et celle de l'hémoglobine sensiblement parallèles. Parfois la première est légèrement au-dessus, parfois légèrement au-dessous de l'autre, et ces différences nous ont paru trop minimes pour ne pas conclure à l'isochromie.

Mais si, après quelques saignées, on laisse l'animal en repos ou si l'on diminue notablement les saignées, tout en répétant les examens journaliers, il n'en est plus de même. On s'aperçoit alors que si le taux des hématies remonte avec rapidité dans les jours qui suivent, celui de l'hémoglobine remonte beaucoup plus lentement (lapin 78, du 23 mars au 1er avril et du 2 au 11 avril; lapin 76, du 27 mars au 1er avril et du 2 au 9 avril). Nous avons affaire, pendant ces périodes, à une anémie progressivement hypochrome, c'est-à-dire que la valeur globulaire diminue. Il y a donc, pendant la régénération qui suit, une ou des hémorragies, un retard de fabrication du pigment respiratoire sur celle des hématies. C'est ce que tous les auteurs avaient remarqué, et voici ce qu'en dit Jolly : « Le nombre de globules rouges ne suffit donc pas à indiquer que la réparation est complète; il existe pendant la réparation une période plus ou moins longue pendant laquelle les hématies, bien qu'en nombre normal, sont moins colorées qu'avant l'expérience. L'organisme fabrique d'abord les cellules, il élabore l'hémoglobine beau-


Hématies
Hémo globine
5000000
4000000
3000000
2000000
1000000
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
Lapin 78
Hellige ---
Wong .....
Saignées
60cc
6000000
5000000
4000000
3000000
2000000
1000000
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
Lapin 76

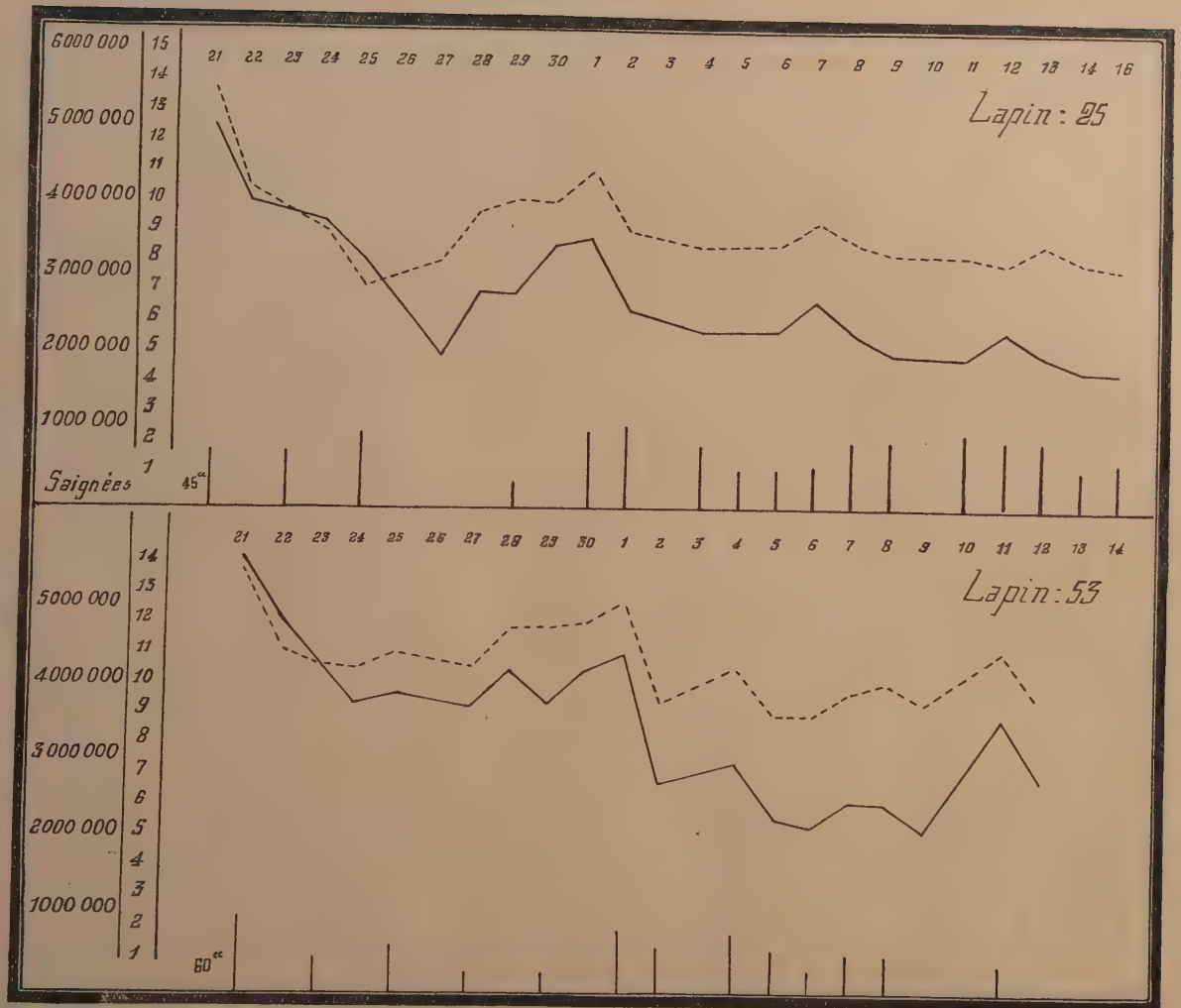
coup plus lentement. Il la distribue sur un grand nombre d'hématies, augmentant ainsi les surfaces d'échanges. Cette fragmentation du pigment respiratoire apparaît ainsi comme un phénomène heureux tendant à rétablir le plus rapidement possible l'équilibre primitif. »

II. — *Examen qualitatif des globules rouges.*

Poïkilocytose. — Nous savons que la poïkilocytose consiste en l'apparition dans le sang circulant de globules rouges déformés, ovalaires, allongés en raquette, en larmes, en massue, en cornue... Ce symptôme a été décrit pour la première fois par Quincke. On a dit que ces déformations étaient dues à des artifices de préparations. Or Aubertin fait justement remarquer que « quand bien même les déformations ne se produiraient qu'au moment de l'étalement sur lame, il n'en est pas moins vrai qu'elles ne se produisent pas avec le sang normal dans les mêmes conditions. Elles décèlent donc de toute façon une altération quelconque du stroma globulaire et conservent toute leur valeur séméiologique ». D'ailleurs cet auteur pense que ces hématies déformées existent réellement dans le sang circulant et il affirme en avoir décelé sur des coupes dans les vaisseaux.

Nous avons noté au cours de nos expériences ce phénomène. Peu apparente dans les premiers jours, la poïkilocytose s'accentue et devient de plus en plus nette à mesure que l'anémie se constitue et se prolonge.

Est-ce là un signe de destruction globulaire ou de régénération sanguine ? Aubertin, tout en ne niant pas la possibilité de la première hypothèse, puisque « ces déformations se trouvent avec toute leur intensité dans les anémies chroniques symptomatiques et pernicieuses, qui sont toutes ou presque toutes causées par la présence dans le sérum d'une substance soluble destructrice des globules rouges », pense qu'il existe une poïkilocytose régénératrice, et voici les raisons qu'il en donne :


6000 000
5 000 000
4000 000
3 000 000
2000 000
1000 000
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 16
Lapin : 25
Saignées
45cc
5000 000
4000 000
3 000 000
2000 000
1000 000
14
15
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
Lapin : 53
60cc

1° La dilution du plasma causée par l'afflux des liquides tissulaires après les saignées peut influer sur la tension superficielle des hématies, mais « ceci ne saurait produire d'autre phénomène qu'un gonflement des hématies » (Ribière);

2° Dans les anémies aplastiques, il n'y a pas de poïkilocytose malgré la destruction exagérée de globules rouges;

3° Dans les anémies humaines posthémorragiques, les déformations, d'abord absentes, croissent en même temps que les signes de régénérations sanguines;

4° Dans les anémies posthémorragiques, la poïkilocytose persiste longtemps alors que le sérum est devenu isotonique. Jolly a constaté leur présence pendant un mois alors que le sang contenait 3.000.000 de globules rouges.

Ceci est en accord avec nos résultats, puisqu'à aucun moment nous ne notons de défaillance des organes hématopoïétiques.

Anisocytose. — Elle consiste en l'apparition dans le sang d'hématies de tailles très différentes des globules normaux, soit trop grands (macrocytes), soit trop petits (microcytes). Ces hématies conservent leur forme habituelle, et leur diamètre est toujours compris entre 10,5 et 5. Jamais nous n'avons observé une anisocytose comparable à celle qu'on voit dans l'ictère et certaines cyanoses et surtout l'anémie pernicieuse, où le diamètre atteint 12 et même 15 μ. Le nombre des macrocytes est beaucoup plus élevé que celui des microcytes.

Les macrocytes ont été attribués à l'hydrémie, mais pour les raisons que nous avons énumérées à propos de la poïkilocytose, ce phénomène doit être rangé parmi ceux qui sont dus à la régénération sanguine qui lutte pour le maintien du milieu circulant et pour le retour de ce milieu à son état normal. L'augmentation de diamètre s'explique par le fait que les jeunes cellules sanguines sont toujours plus volumineuses que les éléments parvenus à maturité. Nous retrou-

verons cette explication tout à l'heure quand nous aurons vu que les hématies polychromatophiles ou les réticulocytes (qui ne sont pour nous que les mêmes cellules dont la substance basophile a été différemment colorée) croissent à la suite des saignées ou des séries de saignées, et que ces globules sont de taille supérieure à celle des hématies normales. Le problème est donc de savoir si les réticulocytes sont des formes jeunes des hématies. Comme le dit Jolly, « l'irrégularité de diamètre des hématies est aussi due à un défaut de fabrication; elle est due au travail rapide et intense de la multiplication et de la différenciation cellulaire. » Ceci explique la présence de microcytes.

Il ne faudrait pas croire que les macrocytes, du fait même de leur taille supérieure, contiennent plus d'hémoglobine que les hématies de taille moyenne. Tout au contraire, puisque ce sont des cellules jeunes, elles ne possèdent pas encore leur charge hémoglobinique complète et on peut déceler à leur intérieur des restes nucléaires. En parvenant à maturité, ces macrocytes diminueront de volume, leur protoplasme deviendra de plus en plus oxyphile en se chargeant d'hémoglobine, et ils deviendront des hématies adultes. Il ne faudrait donc pas conclure prématurément de la présence d'un taux élevé de macrocytes à une valeur globulaire augmentée, mais toujours se souvenir que ces cellules sont moins chargées en hémoglobine que les hématies mûres.

Substance basophile des hématies :

1° *Polychromatophilie.* — Si nous examinons les macrocytes dont nous venons de parler, sur une lame colorée au May Grunwald-Giemsa, nous constatons qu'au lieu d'être colorés en rouge comme les hématies normales, ils ont une teinte bleu pâle ou mauve avec tous les intermédiaires entre le bleu franc et le rouge. Ce symptôme fut décrit pour la première fois par Gabritchewsky, qui en fit un signe de jeunesse; au contraire, Erlich pensa que la polychromato-

philie était un signe de dégénérescence. Actuellement, la première opinion est adoptée par presque tous les hématologistes à la suite de Dominici. Nous en donnerons les raisons dans le chapitre suivant à propos de la réticulocytose. Nous pensons, en effet, que les hématies polychromatophiles et les réticulocytes ne sont que les mêmes cellules contenant une substance basophile, mais colorée après fixation dans le premier cas, et colorée vitalement dans le second. Sur toutes nos lames, en effet, les poussées d'hématies polychromatophiles coïncidaient avec les poussées de réticulocytes, et leur pourcentage était le même. Mais il est plus aisé de faire la numération des réticulocytes; pour cette raison, on fait aujourd'hui leur statistique pour juger de la basophilie des hématies. Certains globules ont des teintes voisines du rouge et il est très difficile de les classer. Voici ce que dit Davidson à ce sujet : « La polychromatophilie est mise en évidence par les méthodes colorantes avec fixation préliminaire ou concomitante, la réticulocytose ne peut l'être que par les colorations vitales (1). Si l'on colore correctement par les deux méthodes la même goutte de sang anémique, on n'observe sur une lame que des cellules polychromatophiles, sur l'autre que des réticulocytes. En faisant le pourcentage, on trouvera entre les deux un parallélisme étroit. Le nombre des réticulocytes est toujours un peu plus élevé, car il est impossible de reconnaître les degrés mineurs de polychromatophilie. Aussi les méthodes de colorations vitales, plus délicates et plus exactes, mettent la substance basophile mieux en évidence que les méthodes avec fixation. Cet étroit parallélisme, par sa régularité, est une preuve définitive que les deux phénomènes sont des manifestations différentes d'un même état. Par la coloration de l'étalement et la surcoloration de l'étalement entier par le Jenner, j'ai pu mettre en évidence réticulation et

(1) Il vaudrait mieux dire semi-vitale, et conserver l'expression de coloration vitale à la chromopexie observée à la suite d'injections de colorants à l'animal vivant.

polychromasie sous la même lamelle. La surcoloration par le Jenner des cellules colorées vitalement n'y fait pas apparaître de polychromasie diffuse. Il est donc évident que toute la substance basophile s'est amassée dans les granulations et les filaments du réticulum. Une preuve de plus du rapport des deux états repose sur ce fait qu'il est impossible de transformer l'un dans l'autre ». Et il admet que : « la réticulation et la polychromatophilie diffuse sont des phénomènes identiques décelés par des techniques différentes ».

Pour toutes ces raisons, et nous inspirant des conceptions modernes, nous avons rangé polychromatophilie et réticulocytose dans le même chapitre : « Substance basophile des hématies », pour bien indiquer la relation étroite qui existe entre ces dénominations.

2° *Réticulocytose.* — Nous nous étendrons plus longuement sur cette question, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, si la tendance actuelle est de considérer les réticulocytoses comme des formes jeunes des hématies, tous les auteurs n'ont pas toujours partagé cette opinion. Voici en effet ce qu'en dit Tashizo Kobayashi (*Le sang*, 1929, p. 129) : « Les opinions sur la nature des réticulocytes sont différentes :

» *a*) D'après les auteurs italiens (Poggi, Vasale, Foa, Cesaris-Demel, Ferrata), et les auteurs américains (Minot, Pepper, Peet, Musser, Harrop, Cunningham), d'après aussi Hertz, Simmuel, Robertson, elles sont de nature régénérative. Naegeli considérait l'apparition des hématies réticulaires comme le plus sûr et le premier signal d'une réaction médullaire érythropoïétique.

» *b*) D'après d'autres auteurs (Denecke), ces cellules ont une signification régénérative.

» Pour Tachibana et Nishitami, bien que les hématies soient partiellement de nature jeune, l'apparition de la substance réticulocytaire indique une changement dégénétif, et on peut supposer que cette substance préexiste non

seulement dans les hématies jeunes, mais aussi dans les hématies mûres, et qu'elle devient visible par un processus nécrobiotique.

» c) Sans chercher à préciser la nature régénérative ou dégénérative de ces cellules, Luzzano et Ravenna considèrent leur accroissement comme une élévation de la capacité régénérative. »

N. Fiessinger et Davidson soutiennent que les réticulocytes sont des éléments jeunes, des hématies de maturation imparfaite et hâtive : « Le nombre des réticulocytes est en dépendance directe de la quantité de sang perdue ou détruite, et du pouvoir régénératif de la moelle osseuse... En règle générale, on peut dire que, non seulement dans les anémies symptomatiques, mais dans les anémies pernicieuses, la présence d'hématies réticuleuses est un signe de régénération sanguine et d'un excellent augure. »

On sait l'importance qu'a prise cette question depuis l'introduction en thérapeutique de l'anémie pernicieuse par le foie de veau, du test fourni par la numération des réticulocytes. Une réticulocytose qui commence à se dessiner et qui s'accroît constamment en atteignant un taux élevé et soutenu est d'un bon pronostic; au contraire, une réticulocytose peu abondante ou absente implique un pronostic fatal. C'est qu'en effet la réticulocytose traduit l'effort de la moelle osseuse pour régénérer les globules rouges en trop petite quantité dans le sang circulant. Les réticulocytes perdront ensuite progressivement leur basophilie, diminueront de taille et deviendront des hématies à charge hémoglobinique complète. Au contraire, dans le second cas, la moelle osseuse fatiguée ou trop profondément lésée a perdu son pouvoir régénératif; les formes jeunes ne sont pas mises en circulation en nombre suffisant pour régénérer les globules rouges.

Cette preuve thérapeutique est une des meilleures de la nature et de la signification des réticulocytes. Beaucoup d'autres en ont été données, et l'opinion des premiers cher-

cheurs, qui faisaient des globules basophiles des cellules en dégénérescence, ne se soutient plus aujourd'hui. Les faits sur lesquels se base l'opinion actuelle peuvent se résumer ainsi (Davidson, Sabrazès) :

a) Les érythrocytes basophiles nucléés et non nucléés existent dans la moelle osseuse normale.

b) Le sang du fœtus sain renferme un grand nombre de ces cellules, jusqu'à 33 p. 100 pour Ferrata, Maximoff, Hertz. Celui des animaux nouveau-nés en contient 30 à 40 p. 100 et celui des enfants nouveau-nés 10 p. 100 environ.

c) Chez un sujet anémique, le nombre des cellules est proportionnel au degré d'activité médullaire. Ainsi dans une rémission d'anémie pernicieuse on trouve de nombreux érythrocytes basophiles, alors que leur nombre est très réduit dans la période d'aggravation.

d) Dans les états où la moelle osseuse est incapable de répondre, dans l'anémie aplastique par exemple, les hématies basophiles sont pratiquement absentes du sang circulant. Dans ces cas, une perte de sang par hémorragie ne donne lieu à aucune réponse ou à une réponse minime.

e-f) Une hémorragie chez un individu normal est suivie d'une apparition de cellules basophiles dans la circulation. En même temps leur nombre augmente dans la moelle osseuse en régénération.

g) Robertson (1917), en transfusant des lapins normaux (10 cm³ de sang total par jour pendant dix à vingt jours) a pu augmenter leur taux d'hémoglobine de 80-90 p. 100 à 140-150 p. 100. Dans le sang périphérique, les cellules réticulées tombèrent de 10 p. 1.000, taux de l'animal normal, à environ 1 p. 1.000. Dans la moelle osseuse, chute de 320 p. 1.000 à 14 p. 1.000 : la transfusion abaisse l'activité médullaire.

h) Takéotori injecte du sang à un cobaye préalablement saigné. Le nombre des réticulocytes, qui s'était élevé, s'abaisse sous l'influence des transfusions. Si la transfusion est pratiquée immédiatement après la saignée et si elle est

quantitativement égale, on n'observe aucune poussée réticulocytaire.

On peut, en conséquence, conclure que la basophilie met directement en évidence l'activité de la moelle osseuse.

Avant de passer à l'étude des résultats de nos expériences personnelles sur cette question, nous désirerions dire un mot sur la nature de la substance réticulée. On a abandonné une opinion ancienne qui considérait cette substance comme un dépôt de colorant à la surface des cellules. Mais est-elle d'origine nucléaire ou protoplasmique ? Il semble qu'elle soit de nature protoplasmique. C'est la conclusion à laquelle aboutit Davidson après une étude approfondie de la question et après les considérations suivantes :

a) Le réticulum ne montre jamais d'affinité pour les colorants de la chromatine, comme on pourrait le penser s'il dérivait de la substance nucléaire. Mais la chromatine, en dégénérant, peut avoir subi une transformation.

b) La chromatine se voit très clairement par l'observation directe à l'ultra-microscope, la réticulation jamais.

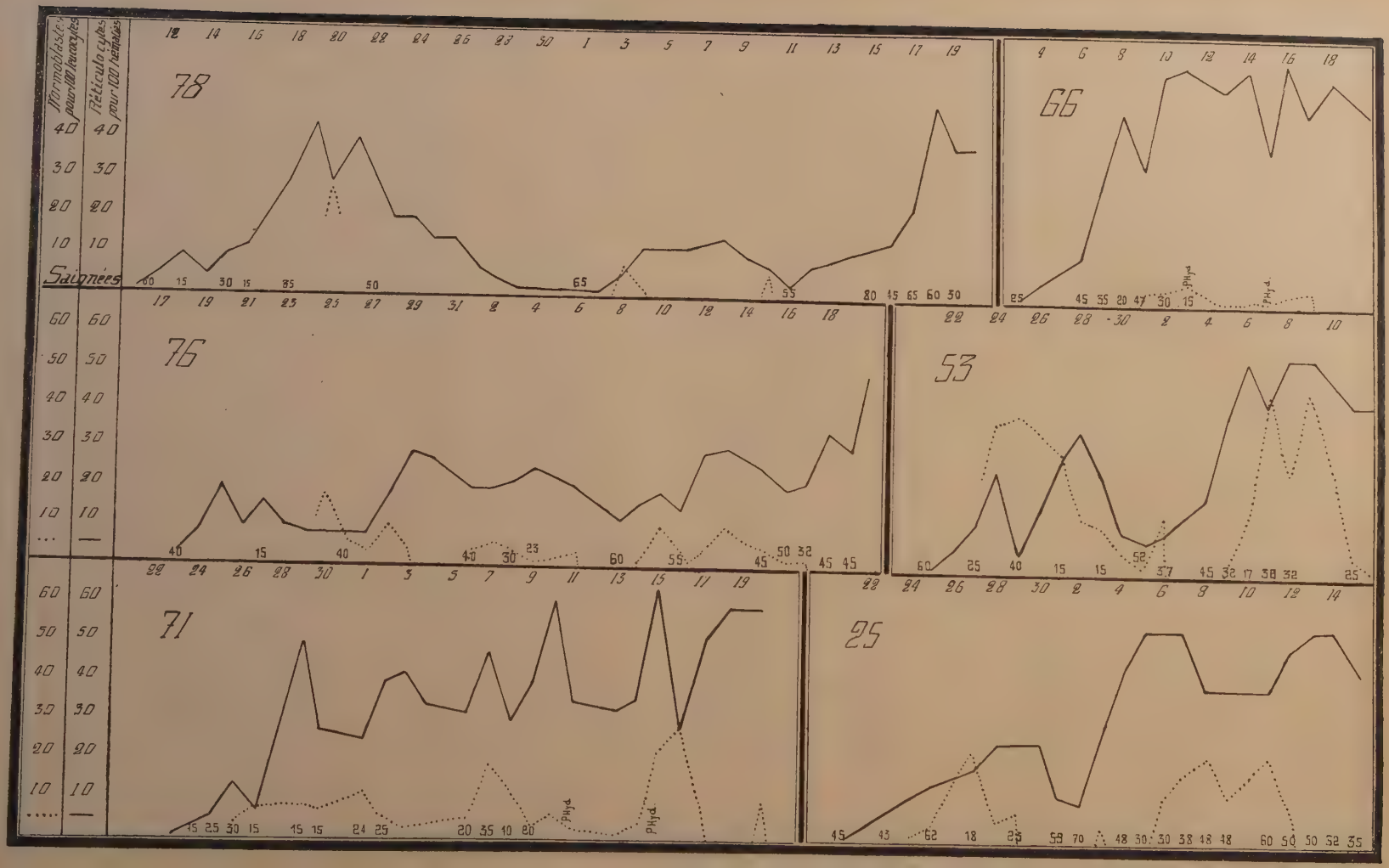
c) Les jeunes globules rouges de l'embryon de poulet possèdent un réticulum abondant sans changement dans les noyaux.

d) On peut observer la substance réticulée dans les globules rouges nucléés des sujets atteints d'anémie, dans le sang fœtal et le sang du nouveau-né. Le noyau de ces cellules est intact.

e) Chez les oiseaux rendus anémiques on voit se multiplier les réticulocytes nucléés, puisque les hématies des oiseaux sont nucléées.

f) Le réticulum n'est pas plus abondant dans les cellules qui contiennent des noyaux en pycnose, mais au contraire dans les hématies les plus jeunes.

Et cet auteur pense que la substance basophile est le résidu protoplasmique du stade érythroblastique. C'est également l'opinion du Professeur Sabrazès : « L'hématie granulo-réticulée de la coloration vitale est une étape physio-


Normoblastes pour 100 leucocytes
Réticulocytes pour 100 hématies
Saignées
78
66
76
53
71
25

logique entre la polychromatophilie qui lui est primordialement associée et l'orthochromaticité. C'est une hématie de transition rapide à l'état normal, de l'hématie nucléée à l'hématie anucléée adulte orthochromatique. Ces granulations sont d'origine protoplasmique et non nucléaire. » (J. Sabrazès, Hématies à granulations basophiles, *Journal médical français*, nov. 1920.)

Remarquons que pour le Professeur Sabrazès les granulations basophiles décelables après fixation, donc par les colorations postvitales, et invisibles par les colorations vitales — granulations basophiles rencontrées dans l'anémie saturnine en particulier — sont également d'origine protoplasmique, et non nucléaire. Elles indiquent un trouble plus profond de l'hématopoïèse que les granulations réticulo-filamenteuses, qui sont une modalité de l'hématopoïèse normale.

Passons maintenant à la lecture de nos courbes représentant la réticulocytose. Constatons tout d'abord les poussées de ces cellules après chaque saignée, mais surtout après les saignées répétées; dans ce dernier cas, l'expression de crise réticulocytaire semble bien indiquée, car nous obtenons fréquemment des taux de 50 à 60 p. 100. Après la première saignée, le nombre des réticulocytes augmente progressivement et atteint généralement son maximum au bout de deux jours. Puis ces cellules diminuent progressivement; si à ce moment on fait une deuxième saignée, celle-ci provoque une poussée réticulocytaire supérieure en force et en durée à la précédente.

Les prélèvements sanguins successifs et rapprochés sont suivis d'une crise réticulocytaire très prononcée, atteignant rapidement environ 50 à 60 p. 100 et s'y maintenant tant que durent les saignées (Cf. tableau p. 48).

Lapin 78 : Ascensions brusques après les saignées des 13, 14, 15, 16, 18 mars, et 15, 16, 17, 18, 19 avril.

Lapin 76 : Ascensions brusques après les saignées des 15, 16, 17, 18 et 19 avril.

Lapin 66 : Ascensions brusques après les saignées des 6, 7, 8, 9 et 11 mai.

Lapin 71 : Ascensions brusques après les saignées des 24, 25, 26, 27 avril, et 6, 7, 8, 9 mai.

Lapin 25 : Ascensions brusques après les saignées pendant presque toute l'expérience.

Lapin 53 : Ascensions brusques après les saignées des 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 mai.

Si l'on arrête les saignées ou si on les espace notablement, le taux des hématies réticulées redescend, mais demeure cependant au-dessus du taux normal pendant un certain temps. C'est ce qu'on pourra constater chez le lapin 25, du début au 1er mai; le lapin 53, du début au 1er mai, et surtout le lapin 78, du début jusqu'au 1er avril, puis du 1er au 11 avril. Notons chez ce même lapin combien la saignée importante de 65 cm³ du 1er avril produit une poussée réticulaire bien inférieure à celles que provoquent les saignées répétées, même de quantité globale plus minime.

En somme, la réticulocytose est d'autant plus accentuée que l'anémie est plus considérable. Mais si nous comparons la courbe des réticulocytes avec celle des hématies normales, en regardant ce qui se passe après une saignée suivie de repos (comme celle du 26 mars pour le lapin 76, et celle du 1er avril pour le lapin 78), nous constatons que le maximum de la crise réticulocytaire n'est pas atteint au moment où le nombre des hématies est le plus bas. En effet, tandis que ce dernier remonte dès le deuxième jour, après avoir atteint son maximum vingt-quatre ou quarante-huit heures après la saignée, la courbe des réticulocytes continue son ascension et n'atteint son maximum que plusieurs jours après, alors que les globules rouges sont revenus à un taux assez élevé. Ceci nous semble être une preuve de plus qu'il ne s'agit pas là d'un phénomène de destruction, mais bien plutôt d'une tendance régénérative. Il semble que la moelle osseuse, irritée par les transformations sanguines anémiques

sous l'effet de la spoliation sanguine, soit soumise à un travail plus intense que celui qu'elle est habituée à fournir. Dans sa hâte à rétablir le taux normal des hématies, elle en fabrique une grande quantité, qu'elle libère dans la circulation générale. Mais comme les besoins en hématies se font plus pressants de la part de l'organisme, la moelle met en circulation des formes plus jeunes que celles qu'elle a l'habitude de libérer à l'état normal. Cette excitation dure tant que les hématies restent au-dessous du taux normal, et la moelle osseuse semble y répondre avec un certain retard, retard que nous pensons dû à l'élaboration d'une surabondance de cellules sanguines. L'excitation doit être, en effet, maximum au moment où les globules rouges ont atteint le taux le plus bas. Il est vrai que cette action initiale est ensuite entretenue tant que les hématies ne sont pas complètement régénérées. Les organes hématopoïétiques doivent mettre en circulation d'abord les cellules mûres qu'elles tiennent en réserve : ayant ainsi, si nous pouvons dire, paré au plus pressé, ils multiplient activement leurs jeunes cellules pour les lancer dans le sang et essayer de rétablir lentement l'équilibre compromis. Que, dans ces conditions, des formes immaturées soient libérées avant leur évolution complète, il n'est rien de très étonnant.

Notons que dans l'anémie qui suit les injections de phénylhydrazine les résultats sont les mêmes. On assiste, ainsi que l'avaient déjà remarqué N. Fiessinger et Mme Laur, à une extraordinaire et vigoureuse réticulocytose (lapins 71 et 66).

Si nous prenons nos lapins la veille de leur mort, nous constatons que la réticulocytose est très élevée, aussi élevée que les jours précédents (lapins 78, 76 et 25) et à des taux allant de 50 à 60 p. 100. Donc, étant bien entendu que les réticulocytes sont une preuve de l'activité médullaire, l'anémie provoquée par les saignées ou la phénylhydrazine est en perpétuelle réparation, et à aucun moment on ne note de défaillance dans le fonctionnement des organes hémato-

poïétiques. Même au moment de la mort des animaux, l'activité médullaire est encore entière, et nous en voyons la preuve dans le maintien d'un taux élevé d'hématies granulo-filamenteuses.

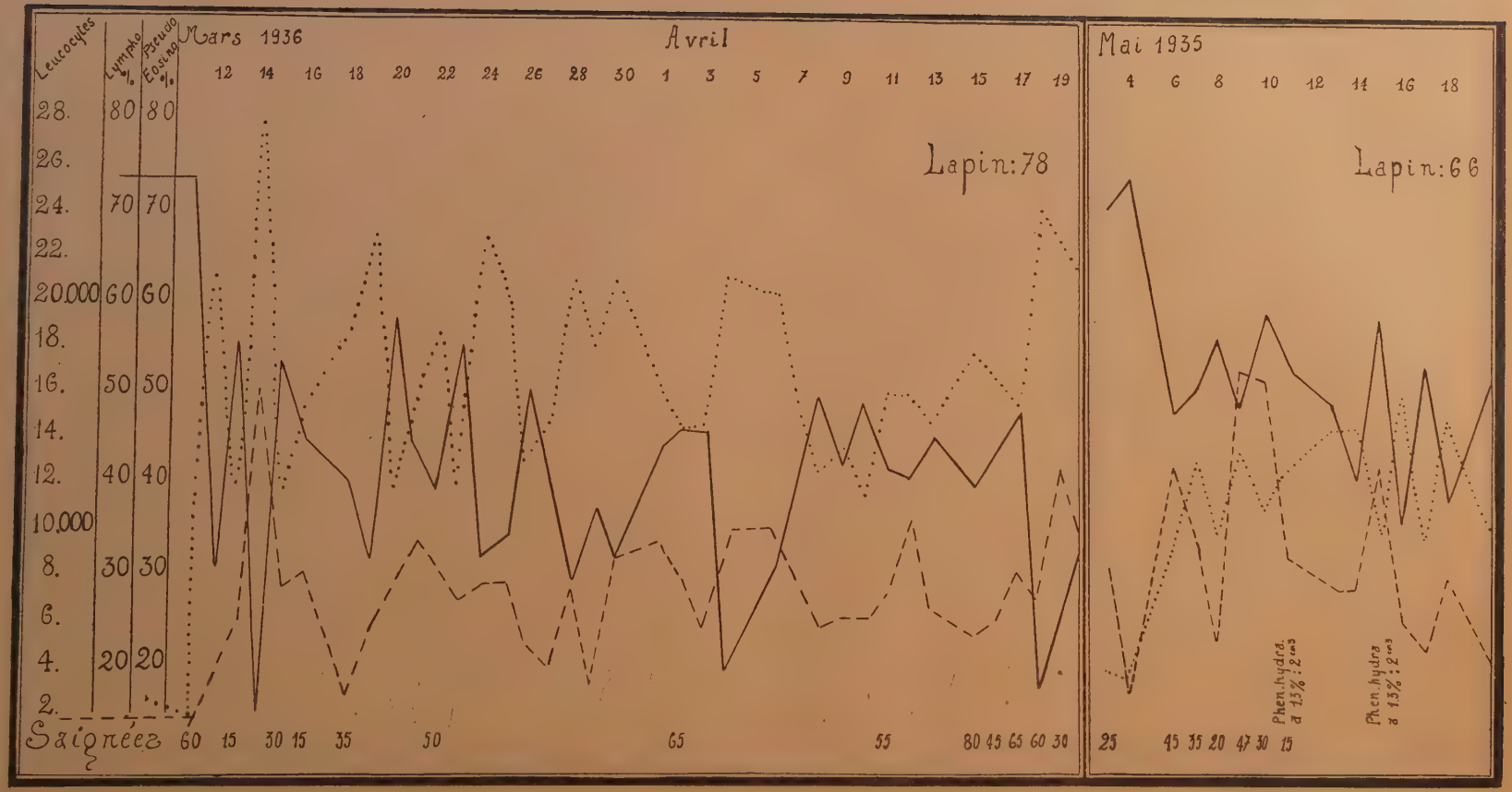
Hématies nucléées. — Les hématies nucléées que nous avons observées au cours de nos expériences répondaient toutes au type normoblaste. De tailles à peine un peu supérieures aux globules rouges ordinaires, elles présentent un petit noyau rond extrêmement foncé et leur protoplasma est le plus souvent polychromatophile et même parfois basophile. Aubertin dit avoir trouvé des mégaloblastes; Théodoridès n'en a jamais vu. Nous sommes de cet avis, et jamais nous n'avons pu observer sur nos lames, très riches en normoblastes, la moindre image de mégaloblastes. Nous rappelons que ces cellules sont de taille supérieure aux normoblastes (9 à 10 μ), elles en diffèrent encore par leur noyau très volumineux (6 à 7 μ), beaucoup moins foncé et dans lequel on peut distinguer les détails du réticulum du réseau de chromatine; leur protoplasma est toujours polychromatophile ou basophile.

Les normoblastes apparaissent, au cours de nos expériences, sous forme de crises séparées par des intervalles pendant lesquels on ne distingue aucune de ces cellules. Parfois, la poussée est éphémère et ne dure que vingt-quatre heures environ; d'autres fois elle dure plusieurs jours, sans que ce phénomène puisse être expliqué par la valeur des prélèvements sanguins. On ne peut de même expliquer pourquoi, chez certains animaux, la réaction normoblastique est peu accusée (lapin 66), ni pourquoi, chez certains autres (lapin 78), elle est réduite à deux crises de vingt-quatre heures chacune. Il semble cependant que les saignées très rapprochées fassent apparaître des réactions plus fortes (71, 25, 53). Le nombre des crises normoblastiques a été généralement de deux ou trois; elles ont parfois atteint des chiffres énormes : ainsi, nous avons noté chez le lapin 53,

le 9 mai, 45 p. 100, alors que le taux des leucocytes était alors de 18.000, ce qui représente plus de 8.000 globules rouges nucléés par millimètre cube. Le taux des hématies lors de l'apparition des normoblastes est généralement compris entre 2 et 3 millions, mais il peut parfois dépasser 3 millions, comme chez le lapin 53.

En ce qui concerne les relations entre les globules rouges nucléés et les leucocytes, on peut observer la plupart du temps que les crises normoblastiques s'accompagnent d'une leucocytose élevée. Mais ceci n'est pas constant. Théodoridès, lui, dit l'avoir toujours obtenue, et il ajoute : « Le fait intéressant est que la moelle par cette réaction, vide en même temps toute la provision des cellules de la série rouge et de la série blanche; la réaction est donc complète. » Mais nous ferons remarquer, avec Aubertin, que la « poussée des globules nucléés est relativement considérable par rapport à celle des globules blancs, et l'on peut dire que c'est elle qui est au premier plan », la leucocytose n'étant qu'accessoire. Pour expliquer le phénomène, Théodoridès considère « qu'à priori, il doit s'agir d'une action de courte durée, puisque le phénomène est lui-même court », et il pense qu'il existe une action physique provoquée par les saignées sur les organes hématopoïétiques, « l'augmentation de la pression intraosseuse, due à l'hyperhémie de la moelle des os et surtout de la multiplication rapide des cellules ».

De toute façon, nous avons bien là une preuve de l'activité des organes hématopoïétiques, nous dirions même de la suractivité de ces tissus. Comme il s'agit de formes de globules rouges encore plus jeunes que les réticulocytes, elles sont mises en circulation moins facilement que ces derniers. En effet, Minot et Murphy signalent un essaimage de normoblastes dans le sang circulant, précédant de quelques heures ou de quelques jours la crise réticulocytaire; ils rappellent que le normoblaste est le stade qui précède le réticulocyte. Ces constatations sont d'ailleurs classiques depuis les travaux de Chauffard et N. Fiessinger, qui ont


Leucocytes
Lymphe %
Fixateurs Eosine %
Mars 1936
Avril
Mai 1935
Lapin: 78
Lapin: 66
Saignées
Phen. hydra. à 1,5% : 2 cm3
Phen. hydra à 1,5% : 2 cm3

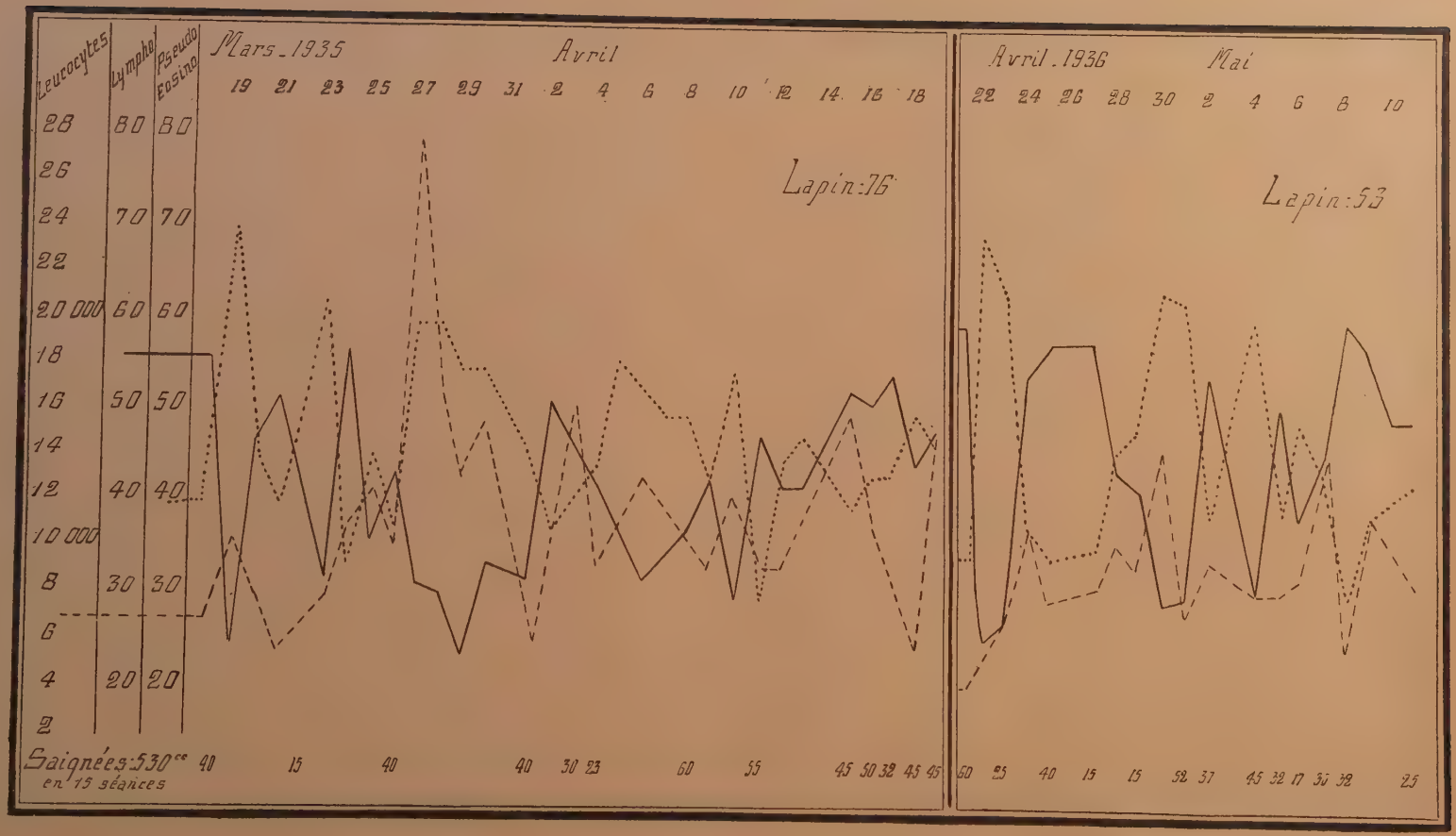
autrefois démontré que les granulations apparaissent dans les normoblastes de lapins réparant une anémie expérimentale obtenue par injection de sérum d'anguille. Notons, en passant, que les injections de phénylhydrazine font également apparaître des poussées de normoblastes (lapin 71).

De ceci nous concluons que si les crises normoblastiques traduisent une suractivité médullaire, leur absence n'implique pas une fatigue de celle-ci; la présence de globules rouges nucléés dans le sang n'est pas une preuve constante du fonctionnement réparateur des organes hématopoïétiques. En effet, chez nos lapins en expérience, quel que soit le stade auquel l'anémie est arrivée, la réticulocytose est toujours abondante, et, dès que les saignées cessent, les globules rouges remontent toujours rapidement. De même, l'opinion qui faisait de la présence des normoblastes un fâcheux pronostic nous semble devoir être abandonnée. La numération des globules rouges nucléés comme test de régénération sanguine doit donc être repoussée, et seul doit être utilisé celui qui repose sur le pourcentage des réticulocytes dans le sang circulant.

III. — *Globules blancs.*

Si nous examinons nos courbes relatives aux globules blancs, nous constatons toujours vingt-quatre heures après la première saignée une leucocytose abondante. Et cette hyperleucocytose s'accompagne d'une polynucléose élevée; la leucocytose semble même due, en grande partie, à l'augmentation du nombre des polynucléaires. En effet, le pourcentage des polynucléaires augmente notablement, et celui des lymphocytes diminue. La plupart du temps même, la formule leucocytaire s'inverse et, de type lymphoïde qu'elle était, elle prend le type multilobé.

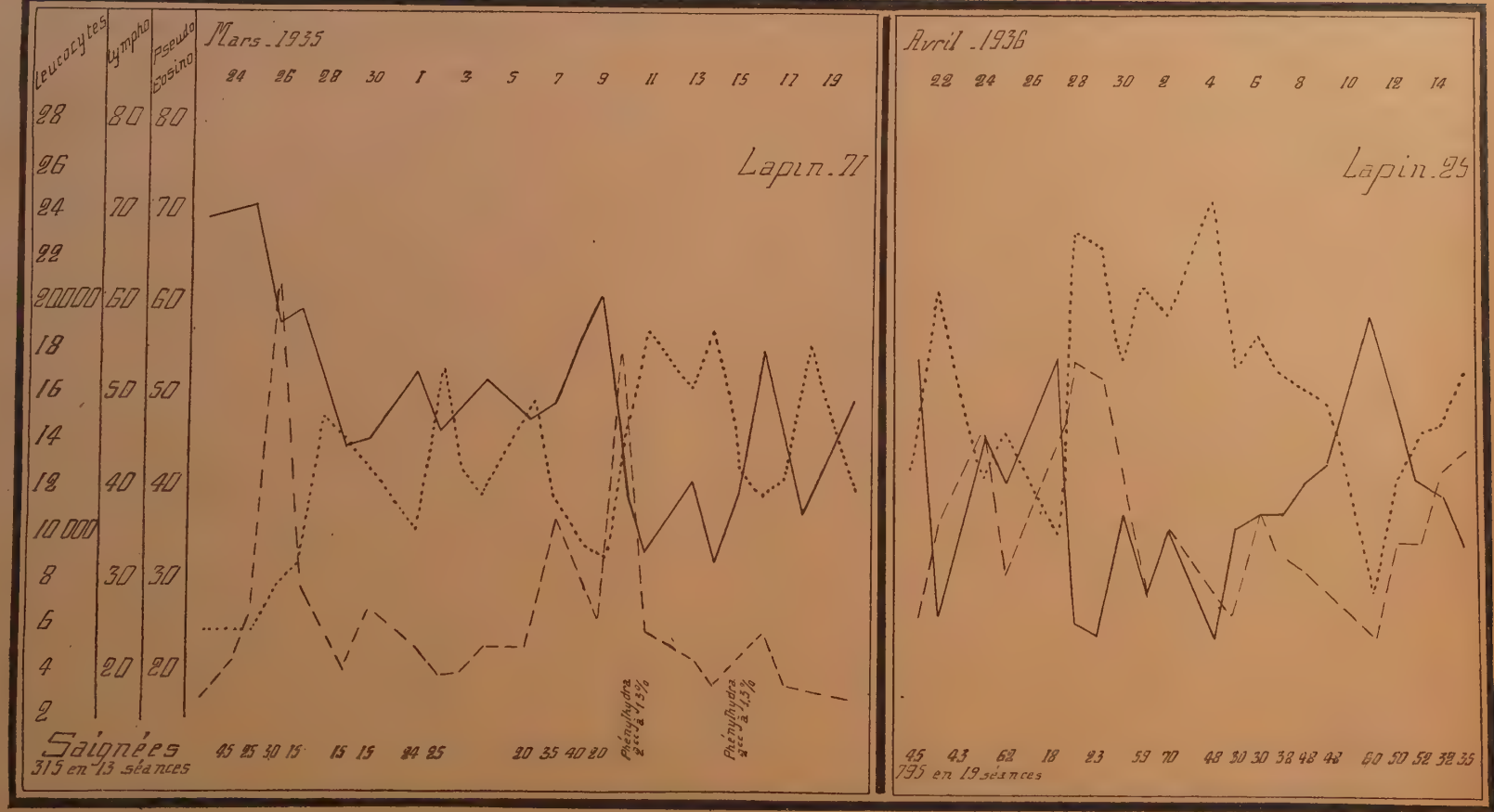
En somme, ce n'est pas la lymphe qui agit en apportant de nouveaux lymphocytes, mais surtout la moelle osseuse,


Leucocytes
Lympho
Pseudo Eosino
Mars - 1935
Avril
19 21 23 25 27 29 31 2 4 6 8 10 12 14 16 18
28 26 24 22 20 000 18 16 14 12 10 000 8 6 4 2
80 80
70 70
60 60
50 50
40 40
30 30
20 20
Lapin: 76
Saignées: 530 cc en 15 séances
40 15 40 40 30 23 60 55 45 50 32 45 45
Avril - 1936
Mai
22 24 26 28 30 2 4 6 8 10
Lapin: 53
60 25 40 15 15 32 37 45 32 17 35 32 25

qui déverse dans le sang des cellules à noyau polymorphe.

Si maintenant nous considérons l'action des saignées répétées, il nous apparaît que le nombre des leucocytes, tout en subissant des fluctuations très importantes, reste bien au-dessus de la normale. Et cette augmentation du taux des polynucléaires, que nous avions notée au début, existe toujours après les saignées nombreuses. Le plus souvent, ce taux est supérieur à celui des lymphocytes, mais parfois les pourcentages redeviennent à peu près normaux. Remarquons chez les lapins 66 et 71 l'ascension continue de la pente générale de la courbe des pseudo-éosinophiles et la descente de celle des lymphocytes. De toutes ces considérations, nous pensons que la moelle osseuse irritée déverse dans le sang un grand nombre de leucocytes sous forme de polynucléaires. Et, à l'inverse de ce qui se passe chez le lapin normal, chez le lapin anémié, il y a prédominance de fonctionnement de la moelle osseuse sur les organes lymphopoïétiques. L'organisme ayant besoin de globules rouges, les organes hématopoïétiques entrent en hyperfonctionnement, et, pendant le temps que dure l'irritation, ils produisent une quantité de cellules blanches bien supérieure à celle qui est évacuée par les saignées. La réparation des globules blancs est presque immédiate, et elle atteint rapidement un taux exagéré, alors que la réparation des globules rouges marche beaucoup plus lentement. Aubertin essaie d'expliquer ce phénomène : peut-être l'élaboration de l'hémoglobine exige-t-elle un effort plus considérable, un temps plus long et des matériaux plus nombreux. Il pense aussi très justement que chez l'adulte la moelle est plus propre à fabriquer des globules blancs que des hématies. En effet, le nombre des leucocytes est variable dans de grandes proportions et, à la moindre infection, l'organisme doit en produire rapidement et en grande quantité, tandis que le nombre des hématies à rénover est sensiblement toujours le même.

Puisque la moelle osseuse hyperémiée lance dans le sang un nombre considérable de globules blancs, assistons-nous,


Leucocytes
Lympho
Pseudo Eosino
Mars - 1935
24 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19
Lapin. N
28 80 80
26
24 70 70
22
20000 60 60
18
16 50 50
14
12 40 40
10 000
8 30 30
6
4 20 20
2
Saignées
315 en 13 séances
45 25 30 15 15 15 24 25 20 35 40 20
Phénylhydra 2cc à 1,3%
Phénylhydra 2cc à 1,3%
Avril - 1936
22 24 26 28 30 2 4 6 8 10 12 14
Lapin. 25
45 43 62 18 23 59 70 48 30 30 38 48 48 60 50 52 32 35
795 en 19 séances

par analogie à ce qu'on observe pour la série rouge, au passage dans le milieu circulant de formes jeunes de polynucléaires ? En ce qui concerne les polynucléaires basophiles et éosinophiles, tous les auteurs sont d'accord, et n'ont jamais vu de cellules jeunes. Quant aux myélocytes, qui représentent le stade jeune uninucléé des pseudo-éosinophiles, ils ont été vus par tous; mais alors qu'Aubertin a observé des taux élevés de 7 et même 10 p. 100, Théodoridès pense que ces cellules apparaissent rarement et encore en petit nombre : 0,20 p. 100. Notons tout d'abord qu'au cours de nos expériences la segmentation des polynucléaires était moins poussée qu'elle ne l'est habituellement : donc déviation vers la gauche de la formule d'Arneth. Et ce phénomène était d'autant plus prononcé que l'anémie devenait plus intense. Des métamyélocytes, cellules avec un noyau un peu étranglé, intermédiaires entre les myélocytes et les polynucléaires, venaient parfois se joindre à ces formes. Quant aux myélocytes eux-mêmes, nous en avons toujours observé au cours de l'anémie du lapin par soustraction sanguine, mais en quantité variable. La plupart de nos animaux n'ont présenté qu'une myélocytose discrète : 1 à 2 p. 100; chez le lapin 76, seul, le taux des myélocytes s'est élevé, à côté de métamyélocytes nombreux, à 6 et même 8 p. 100. Nous rejoignons ici le taux donné par Aubertin, mais nous insistons sur les faits suivants :

1° La myélocytose semble apparaître par crises, comme pour les normoblastes;

2° Comme pour les normoblastes également, la myélocytose, importante et prolongée chez certains animaux, est discrète et plus éphémère chez les autres.

Quant au parallélisme observé par Aubertin entre les poussée normoblastiques et myélocytaires, nous ne l'avons pas toujours observé.

Nous voulons encore insister sur le fait que les myélocytes que nous avons vus étaient des éléments assez petits, plus petits même que certains polynucléaires. Les cellules imma-

turées sont d'habitude plus grandes que les cellules adultes, mais nous voyons par là que cette loi souffre des exceptions. Sont-ce des formes dégénérées produites par une activité médullaire trop élevée ? Théodoridès, qui a observé ce phénomène, pense que, de toute façon, il s'agit d'une expression de cette activité.

Il ne nous apparaît pas qu'il existe de polyéosinophilie ni d'augmentation du taux des basophiles. Il n'existe pas non plus de poussées monocytaires. Il y a donc une polarisation du système réticulo-endothélial vers la mise en circulation de cellules de la série granuleuse. On sait que certains auteurs (Merklen et Wolff) défendent la théorie du trialisme leucocytaire, suivant laquelle chez l'adulte normal, à côté de la lignée myéloïde, donnant les granulocytes, et de la lignée lymphoïde, donnant des lymphocytes, il y a une lignée réticulo-endothéliale directe, d'où proviennent les monocytes. Si l'on accepte cette théorie, il apparaît que dans le cas qui nous intéresse le système réticulo-endothélial ne réagit pas dans le sens de la production et de la mise en circulation de monocytes.

LES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

Les travaux de Dominici, Jolly, Aubertin sont parmi les principaux qui fixent nos connaissances sur l'histopathologie des organes hématopoïétiques au cours des anémies expérimentales.

Nous-même avons systématiquement étudié ces organes chez tous nos lapins en expérience. Après avoir résumé les opinions aujourd'hui classiques, nous donnerons les constatations qui ont fait l'objet de communications du Professeur agrégé Damade à la Société Anatomo-Clinique de Bordeaux (1936). Nos pièces, prélevées dans les minutes qui suivaient la mort des animaux, étaient fixées au Zenker-formol et colorées au bleu de toluidine-érythrosine-orange.

I. — *Moelle osseuse.*

Nous la prélevions dans la diaphyse fémorale. *L'examen macroscopique* ne donne que des résultats difficiles à apprécier. La moelle diaphysaire du lapin est normalement rouge et active. Son hyperfonctionnement ne donne qu'une hypercoloration, mais non une transformation totale, comme chez le chien, dont la moelle diaphysaire graisseuse devient franchement rouge à la suite des saignées.

La première constatation qu'impose *l'examen histologique* est l'augmentation considérable de la densité cellulaire. Alors que la moelle osseuse d'un lapin normal conserve, malgré sa richesse cellulaire, un aspect adipeux, la moelle d'un animal anémié présente un aspect que Jolly appelle

« lymphoïde ». La comparaison de nos figures 1 et 2 illustre cette constatation.

Dominici, Aubertin, ont particulièrement étudié les modifications qualitatives des cellules médullaires : « Ce qui domine dans de telles moelles osseuses, c'est la poussée très intense de globules nucléés, dont la proportion, par rapport aux autres éléments cellulaires, peut monter de 6 p. 100, chiffre normal chez le lapin adulte, à 20 et 25 p. 100... Ce sont les normoblastes qui prédominent, mais les mégaloblastes et les microblastes sont aussi en prolifération manifeste. On trouve, de plus, des éléments en division soit directe, soit caryocinétique, et ces derniers sont tout particulièrement abondants. » Beaucoup de normoblastes expulsent leur noyau avant que leur protoplasma soit chargé en hémoglobine, d'où l'abondance d'hématies basophiles.

La poussée de myélocytes granuleux serait relativement moindre.

« Enfin, on voit pulluler dans la moelle des formes antérieures au myélocyte ou au globule nucléé, formes mononucléées non granuleuses. » (Aubertin.)

Nos observations confirment ces données, mais chez tous nos animaux la poussée de myélocytes granuleux, répandus en véritables plages cellulaires, était aussi importante que celle des éléments rouges. Chez le lapin 78, en particulier, la prédominance des éléments granuleux était nette.

Les myélocytes granuleux pseudo-éosinophiles, dont dérivent les polynucléaires chargés des mêmes granulations, polynucléaires, normaux chez le lapin, se rencontrent à peu près seuls dans nos préparations. Les éosinophiles vrais sont peu nombreux; les basophiles, exceptionnels.

Dans la série rouge, nos préparations montrent surtout des normoblastes basophiles, polychromatophiles et acidophiles.

Les images de caryocinèse nous ont paru plus nombreuses dans les éléments rouges que dans les éléments granuleux,

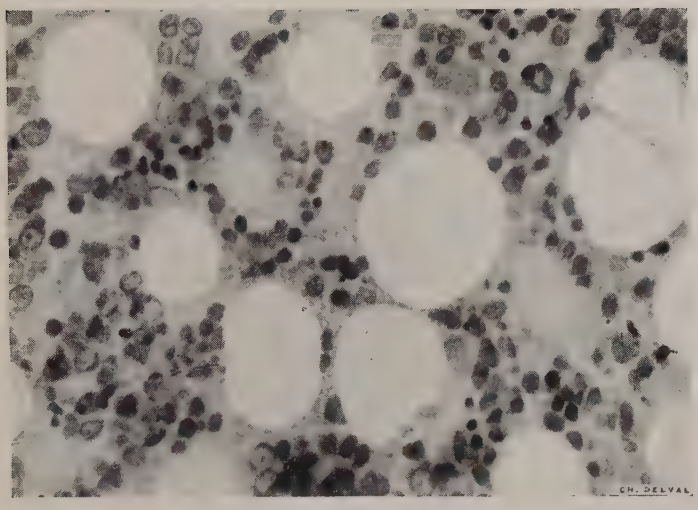


Fig. 1.

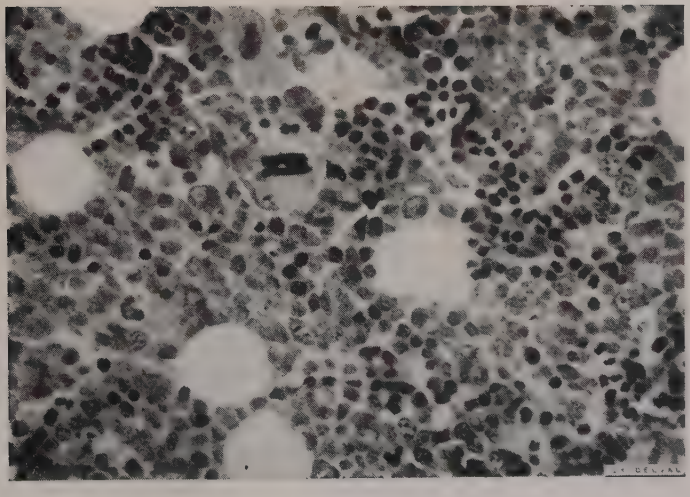


Fig. 2.

« Les formes mononucléées non granuleuses » dont parle Aubertin se confondent avec les hémocytoblastes ou cellules souches, dont dérivent les myéloblastes et les érythroblastes. Tous ces éléments sont caractérisés par la basophilie du protoplasma, faible dans le myéloblaste, intense dans l'érythroblaste, et par la structure du noyau à chromatine très fine dans l'hémocytoblaste et le myéloblaste, avec présence de nucléoles, à chromatine plus épaisse dans l'érythroblaste.

Ces éléments, si distincts dans la moelle osseuse de lapin normal, nous ont paru submergés par la prolifération des myélocytes et des normoblastes. Chez nos animaux anémiés, leur prolifération est proportionnellement moins intense que celle des myélocytes et des éléments de la série rouge.

La multiplication cellulaire nous paraît se faire beaucoup plus par division des myélocytes et des hématies nucléées normo ou mégaloblastiques que par prolifération des cellules-souches. En somme, les saignées répétées entraînent dans la moelle osseuse beaucoup plus l'hyperfonctionnement du processus normal que le retour à une hématopoïèse plus ou moins embryonnaire, comme c'est le cas dans les leucémies.

Contrairement à Aubertin, nous avons observé des phénomènes macrophagiques très nets dans les mégacaryocytes, principalement chez le lapin 76. Les éléments phagocytes consistaient en débris cellulaires, en noyaux picnotiques.

II. — *La rate.*

L'anémie expérimentale entraîne dans la rate de nos animaux un véritable retour à l'état embryonnaire. La réaction myéloïde modifie profondément la structure de l'organe et lui rend la fonction hématopoïétique qui était la sienne peu de temps avant la naissance. D'après Dominici, il suffit, chez un lapin adulte, d'une saignée de 50 grammes pour faire apparaître dans la rate myélocytes granuleux et hématies nucléées.

Soumis à des saignées répétées pendant plusieurs semaines, nos animaux présentèrent tous une augmentation marquée du volume de la rate.

L'*examen macroscopique* décèle seulement une congestion interne de l'organe.

L'*examen microscopique* nous a montré chez certains animaux des parenchymes avec corpuscules de Malpighi bien conservés et même hypertrophiés (lapin 76, fig. 3). Chez d'autres (lapins 78 et 66), les corpuscules sont très peu nombreux, déformés, atrophiés; ils disparaissent dans toute une partie de la préparation, qui laisse voir un aspect uniforme (fig. 4).

A un plus fort grossissement, l'étude cytologique permet de constater que chez les animaux dont le parenchyme contient des corpuscules de Malpighi bien développés la réaction myéloïde n'envahit pas ces corpuscules.

Elle se manifeste avec intensité dans les régions péricorpusculaires (sinus, cordons de Billroth). Lorsque les corpuscules ont disparu, la réaction myéloïde s'est étendue partout.

Cette réaction est caractérisée par l'apparition dans la rate des cellules normalement présentes dans la moelle osseuse : 1° éléments granuleux, constitués surtout par des myélocytes pseudo-éosinophiles et de polynucléaires; 2° éléments de la lignée rouge, surtout constitués par des normoblastes au protoplasma acidophile ou polychromatophile (les mégaloblastes et les normoblastes basophiles nous ont paru plus rares que dans la moelle osseuse); 3° cellules souches du type des érythroblastes, des myéloblastes et hémocytoblastes, sur la description desquels nous ne revenons pas.

Houcke, dans une étude récente sur la réaction myéloïde de la rate, propose de donner le nom de splénoblastes à ces éléments souches. Cette appellation est génératrice de confusion. Ces cellules dérivées du système réticulo-endothélial

Fig. 3.

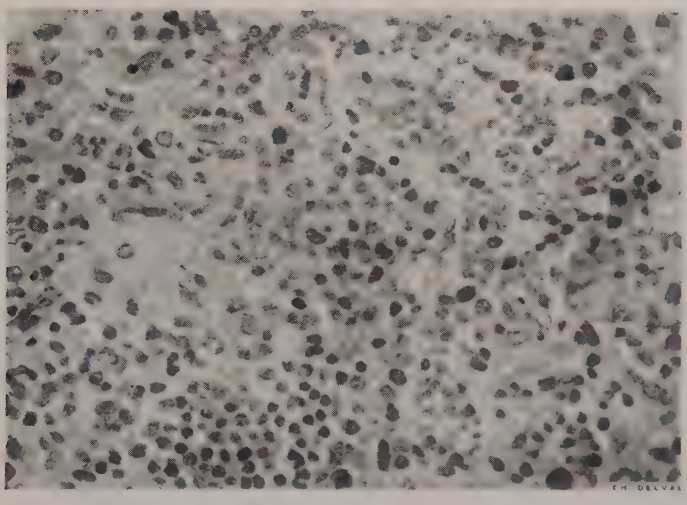


Fig. 4.

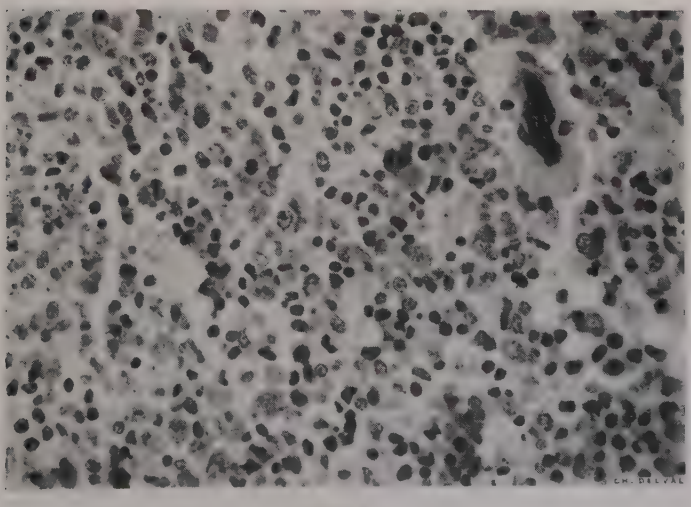


Fig. 5.

Copin (64).

doivent porter le même nom, dans quelque organe où on les rencontre.

Les mégacaryocytes nous ont paru rares chez la plupart de nos animaux. Ils étaient, au contraire, nombreux dans la rate du lapin 76 (fig. 5).

L'on pourrait soutenir que les éléments cellulaires constituant la réaction myéloïde ont été apportés dans l'organe par le courant sanguin, et non formés sur place. Cette hypothèse est erronée. Houcke, reprenant les travaux de Dominici, a pu suivre la filiation des hématies nucléées et des myélocytes provenant directement des cellules mères de la pulpe.

La réaction myéloïde s'accompagne toujours d'une hypertrophie du réticulum splénique, mise en évidence par les imprégnations à l'argent et par la digestion artificielle à la trypsine. Sinus veineux et cordons de Billroth montrent une hyperplasie des cellules et des fibres du réticulum.

III. — *Les ganglions lymphatiques.*

Ils n'ont pas présenté de transformation myéloïde chez nos lapins.

IV. — *Poumons.*

Hongo et Maeda ont consacré un travail à l'hématopoïèse pulmonaire (*Folia Hematologica*, band 52, heft 1). Ils ont rencontré une métaplasie myéloïde des poumons chez tous les lapins traités par des injections d'iode ou de collargol, associées soit à des saignées, soit à des transfusions sanguines.

Les frottis de poumons montraient des myéloblastes et des proérythroblastes. Les coupes de parenchymes pulmonaires permettaient de déceler ces cellules souches dans de très fins capillaires.

Pour ces auteurs, il ne peut s'agir de cellules jeunes d'origine médullaire et véhiculées par voie sanguine, puisque le

sang périphérique des animaux ne contenait pas de cellules aussi jeunes.

Nous avons minutieusement examiné les poumons de tous nos lapins anémiés. Aucune coupe ne nous a permis de retrouver la métaplasie myéloïde décrite par Hongo et Maeda. Les formations lymphoïdes pulmonaires, fréquentes chez le lapin, présentaient une histologie normale.

CONCLUSIONS

La meilleure méthode pour étudier les anémies expérimentales semble être celle des saignées répétées.

Au moyen de cette méthode, on arrive à produire chez le lapin une anémie dont les caractéristiques sont les suivantes :

— Abaissement du taux des globules rouges autour de 2.000.000, difficile à maintenir. Sitôt qu'on cesse les saignées ou qu'on les espace, le nombre des hématies remonte rapidement. La mort arrive alors que le nombre des globules rouges est voisin de 2.000.000. Elle ne semble pas due au déficit en globules en tant que nombre absolu, mais à la *prolongation* de ce déficit *combiné* à la chute de l'hémoglobine, et surtout au retentissement sur les différents organes. Jamais nous n'avons pu abaisser les hématies à des taux analogues à ceux qu'on peut observer dans l'anémie pernicieuse.

— Abaissement du taux de l'hémoglobine parallèle à celui des globules rouges si l'on se base sur la méthode de Wong au fer. La méthode colorimétrique d'Hellige donne des taux trop élevés, et ce d'autant plus que l'anémie est plus prononcée. Si l'on cesse les saignées, le taux de l'hémoglobine

remonte, mais moins rapidement que celui des globules rouges. En somme : anémie isochrome durant les prélèvements sanguins, devenant hypochrome si on les abandonne.

On observe toujours de l'anisocytose, surtout dans le sens de l'augmentation de volume des hématies, et de la poïkilocytose. La polychromatophilie est abondante et parallèle à la réticulocytose; ce sont là deux phénomènes identiques. Ils atteignent des taux de 60 p. 100 et ne manquent jamais quand l'anémie est assez prononcée. Les hématies nucléées que l'on observe sont des normoblastes; elles apparaissent sous forme de crises séparées par des intervalles libres. Ce phénomène est irrégulier et on ne saurait lui accorder la même valeur qu'à la réticulocytose, reflet fidèle de la régénération sanguine.

En ce qui concerne la série blanche, nous notons une hyperleucocytose posthémorragique, due à une augmentation du nombre des polynucléaires. Au cours des saignées répétées, poussées leucocytaires avec polynucléose inhabituelle chez le lapin normal. Nous avons toujours observé des myélocytes dans les stades avancés de l'anémie, parfois d'une façon discrète . 1 à 2 p. 100, parfois sous forme de crise atteignant des taux de 6 et 8 p. 100.

Toutes ces modifications sont des témoins de l'activité médullaire et prouvent que l'anémie par soustraction sanguine est en perpétuelle régénération. Les résultats fournis par l'étude des organes hématopoïétiques aboutissent également à cette conclusion.

L'histo-pathologie des organes hématopoïétiques dans l'anémie expérimentale du lapin est caractérisée par un hyperfonctionnement de la moelle osseuse engendrant surtout des myélocytes granuleux pseudo-éosinophiles et des normoblastes.

Dans la rate survient une réaction myéloïde intense avec apparition de myélocytes granuleux, de normoblastes, de cellules souches non granuleuses, de mégacaryocytes.

Les ganglions lymphatiques ne sont pas modifiés.

Contrairement aux constatations de Hongo et Maeda, nous n'avons jamais observé de transformation myéloïde des amas lymphoïdes des poumons des lapins anémiés; nous n'avons jamais noté la présence de myéloblastes ni d'érythroblastes dans les capillaires pulmonaires.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
PIERRE MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 14 novembre 1936.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

COPIN.

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN. — Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques. Thèse Paris, 1905.

— Les anémies par anhématopoïèse. *Semaine médicale*, Paris, 1908, XXVIII, 337-340.

BAUMANN (E. P.). — The effects of haemorrhage upon the composition of the normal blood, compared to his effects during the administration of iron and arsenic. *J. of physiology*, London, 1903, XXIX, 18-38.

BICARD. — Contribution à l'étude de l'hémoglobine au cours des anémies pathologiques et expérimentales. Thèse Strasbourg, 1929.

BRINDEAU et THÉODORIDÈS. — Anémie pernicieuse gravidique d'origine paludéenne. *Le sang*, t. IV, n° 2, p. 150.

— Anémie pernicieuse gravidique. *Bull. de la Soc. d'obst. et de gyn.*, janv. 1928, n° 1.

— Des anémies au cours de la grossesse. 1 vol., Vigot, Paris, 1934.

DAMADE. — Le système réticulo-endothélial. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 20 juin et 1er juill. 1935.

— La moelle osseuse dans l'anémie expérimentale du lapin. Soc. d'anat. clin. de Bordeaux, séance 9 nov. 1936.

— La rate dans l'anémie expérimentale du lapin. Soc. d'anat. clin. de Bordeaux, séance 16 nov. 1936.

— Le poumon du lapin a-t-il un rôle hématopoïétique dans l'anémie expérimentale ? Soc. d'anat. clin. de Bordeaux, séance 16 nov. 1936.

DAMADE et COPIN. — Les myélocytes dans le sang circulant au cours de l'anémie expérimentale du lapin. Soc. d'anat. clin. de Bordeaux, 23 nov. 1936.

DAVIDSON. — Utilisation clinique de la réticulocytose dans le diagnostic, le pronostic et le traitement au cours d'affections médicales, obstétricales et chirurgicales. *Edimbourg médical*, juill. 1930.

— La substance basophile de l'érythrocyte. *Le sang*, 1931, p. 125.

DAWSON. — Infusion after sevire haemorrage. *Am. Journ. of physiology*, Boston, 1900, III, n° VIII, XXXVIII.

— Effects of various haemorrage and intraveinous infusion in dogs. *Am. Journ. of physiology*, Boston, 1900, IV, 1-24.

DEJUSTE et VAMS. — Résistance du lapin aux saignées répétées. *C. R. Soc. de biol.*, Paris, 9 mars, t. III, p. 310.

DERVILLÉE. — L'action toxique de la phénylhydrazine. Considérations d'ordre expérimental et clinique et déductions thérapeutiques. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 10 déc. 1934, n° 32, p. 898.

— L'intoxication aiguë par la phénylhydrazine chez le lapin et le cobaye adulte. *C. R. Soc. de biol. de Bordeaux*, 8 juin 1932, t. CX, p. 963.

— L'intoxication chronique par la phénylhydrazine chez le lapin et le cobaye. *C. R. Soc. de biol. de Bordeaux*, 12 juill. 1932, t. CXI, p. 172.

DOMINICI. — Considérations générales sur la structure des appareils hématopoïétiques du lapin. *C. R. Soc. de biol. de Paris*, 1900, t. II, 13-15.

— Etude sur le tissu conjonctif et les organes hématopoïétiques des mammifères. *Arch. d'anat. microsc.*, Paris, 1920-1921, XVII, 3-76, 7 pl.

— Sur la transformation myéloïde. *Soc. de biol. de Paris*, 1900, II, 949-951.

— Sur les réactions de la rate au cours des états anémiques et infectieux. *C. R. sect. d'anat. pathol.*, 1900, Paris, 1901, 289-298.

FERVILLE. — Dosage de l'hémoglobine dans les anémies expérimentales et cliniques. Thèse Bordeaux, 1935.

Fiessinger et Mme Laur. — L'anémie expérimentale par la phénylhydrazine chez le lapin. *Le sang*, 1932, p. 222 et 316.

Fontès et Thivolle. — Sur le dosage exact de l'hémoglobine dans le sang normal et anémique. Soc. franç. d'hématol., 2 déc. 1931, *Le sang*, 1932, VI, 207.

Grawitz (P.). — Pathologie des blutes. Leipzig, 1911, 4e éd.

Hallopeau. — Hémorragie avec abaissement énorme du nombre des globules. Soc. de biologie, 20 juill. 1918.

Hayem. — Leçons sur les modifications du sang par l'influence des agents médicamenteux et des pratiques thérapeutiques. Emissions sanguines. Transfusion du sang-fer (1882). *Le sang*, 1889.

Hongo et Maeda. — Die Hämatopolse in der Lunge. Folia hämatologica, Band 52, f. n° 1, in *Le sang*, mars 1935.

Houcke (E.). — La rate en pathologie sanguine. Paris, Masson, 1936. 1 vol.

Inagaki. — Die Veränderungen des Blutes nach Bluterclusten und in der Nurbildungen des verlorenne blutes. *Zeitschrift f. biol. Münschen u. Berlin*, 1907, XXXI, 77-198, 5 pl.

Janish (R.). — Morphologie du sang de lapin, vol. XXIII, 1930, p. 182.

Jolly (J.). — Traité technique d'hématologie. Paris, Maloine, 1923, 2 vol.

Jolly et Stini. — Sur les modifications histologiques du sang après les hémorragies. *C. R. Soc. de biol. de Paris*, 1905, LIX, 207-209.

Jong (J.-J. de). — Le taux de l'hémoglobine du sang et le volume des globules rouges par rapport à la signification de la valeur globulaire. *Presse médicale*, 1er oct. 1924.

Krumbhaar. — La réticulose. Elévation du pourcentage des hématies réticulées dans le sang périphérique. *Le sang*, 1930, p. 267.

Laur (Mme). — Les réticulocytes et les réticulocytoses. Un vol., Paris, Doin, 1932.

Lazarus. — *Die anemie*. Vienne, 1900.

Malassez. — Cours du Collège de France (1885). Exposé des titres Paris, Masson, 1894, p. 23.

NEUMANN. — *Zeitschrift f. Klin. medicin*, III, 1881.

NYFELT. — Anémie pernicieuse expérimentale. *Acta pathol. et microbiol. scand.*, V, 1928, 15.

SABRAZÈS. — *Le sang* (Traité de Weinberg, Paris, Baillère, 1932), 3 vol.

— Hématies à granulations basophiles. *Journ. méd. franç.*, nov. 1920.

SENTY. — A comparation study of various methods of hemoglobin determination. *Journ. lab. and clin. med.*, 8, 591, 1923.

SHAUMAN et WILLEBRAND. — Einige Bemerkungen über die Blutregeneration bei der chlorose. *Berliner Klin. Woch*, 1899, XXXI, 9, 60.

TASHIZO KOBAYASHI. — Sur les phénomènes régénératifs des hématies dans les anémies de l'ankylostomiase. *Le sang*, 1929, p. 129.

THÉODORIDÈS. — Recherches expérimentales sur la régénération du sang à la suite des hémorragies. Thèse Faculté des sciences, Paris, 1931.

WILLEBRAND. — Zur Keuntiss der Blutveränderungen nach Aderlässch. Berlin, 1900.

WONG. — Colorimetric determination of iron and hemoglobin in blood. *Journ. biol. chem.*, 77, 409, 1928.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 13

MÉTHODES ET TECHNIQUES 16

I. — *Prélèvements sanguins* 17

II. — *Technique d'examen du sang* 19

Globules rouges et blancs 19
Formule leucocytaire 19
Réticulocytes 20
Hémoglobine 20

LE SANG NORMAL DU LAPIN 22

I. — *Examen quantitatif* 22

Masse totale du sang 22
Nombre de globules rouges 22
Nombre de globules blancs 23
Hémoglobine 23

II. — *Examen qualitatif* 23

Globules rouges 23
Globules blancs 24

Lymphocytes 24
Monocytes 24
Cellules de Turk 25
Granulocytes 25

1° Pseudo-éosinophiles 25
2° Polynucléaires éosinophiles 27
3° Polynucléaires basophiles 27

MODIFICATIONS APPORTÉES AU SANG PAR LES SAIGNÉES RÉPÉTÉES 28

I. — *Variation du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine* 28

1° *a*) Après la première saignée 28
b) Après les saignées répétées 29

2° *a*) Après la première saignée 34
b) Après les saignées répétées 35

II. — *Examen qualitatif des globules rouges* 39
Poïkilocytose 39
Anisocytose 41
Substance basophile des hématies 42
1° Polychromatophilie 42
2° Réticulocytose 44
Hématies nucléées 52
III. — *Globules blancs* 55
Les organes hématopoïétiques 61
I. — *Moelle osseuse* 61
L'examen macroscopique 61
L'examen histologique 61
II. — *La rate* 63
L'examen macroscopique 64
L'examen microscopique 64
III. — *Les ganglions lymphatiques* 65
IV. — *Poumons* 65
Conclusions 67
Bibliographie 71

19.839. — Bordeaux, Imprimerie Centrale Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1936.